

Aus der Medizinischen Klinik, Innere Medizin I,
der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. C. Nienaber

Unter der Leitung von Prof. Dr. med. T. Chatterjee

**Der interventionelle Verschluss von persistierenden
Foramen ovale nach kryptogener Embolie am Rostocker
Universitätsklinikum**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Ferdinand Hoppe
aus Halle (Saale)

Rostock, Juni 2015

Dekan Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

Betreuender Hochschullehrer: Prof. Dr. med. Tushar Chatterjee,
Universitätsklinikum Rostock und
Klinik St. Anna, Herzzentrum Hirslanden, Luzern

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Tushar Chatterjee
Klinik St. Anna, Herzzentrum Hirslanden, Luzern
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Ruth Strasser, F.E.S.C.
Herzzentrum Dresden, Universitätsklinik
3. Gutachter: PD Dr. med. Matthias Wittstock
Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 23.06.2015

Datum der Verteidigung: 12.04.2016

Widmung

Diese Arbeit
widme ich meinen Eltern
Dres. Beate und Stephan Hoppe

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	01
2	Einleitung und Fragestellung	04
2.1	Ein historischer Rückblick	04
2.2	Embryogenese der Vorhöfe und postnatale Veränderungen	05
2.3	Entstehung und Vorkommen eines persistierende Foramen ovale	06
2.3.1	Unterschied zu anderen Vorhofseptumdefekten	07
2.3.2	Entstehung eines atrialen Septum-Aneurysma	08
2.4	Diagnostik eines persistierenden Foramen ovale	09
2.4.1	Transthorakale und transösophageale Echokardiographie	09
2.4.2	Transkranieller Doppler-Ultraschall	10
2.4.3	Maßnahmen zur Optimierung der Untersuchung	11
2.4.4	Größeneinteilung eines persistierenden Foramen ovale	12
2.5	Entstehung einer paradoxen Embolie	13
2.5.1	Persistierendes Foramen ovale und cerebrovaskulärer Insult	17
2.5.2	Risikofaktoren für eine paradoxe Embolie	18
2.6	Weitere klinische Relevanz eines persistierenden Foramen ovale	19
2.7	Therapeutische Optionen nach paradoxer Embolie	20
2.7.1	Antikoagulation oder Thrombocytenaggregationshemmung	21
2.7.2	Operative Therapie	22
2.7.3	Interventioneller Schirmchenverschluss	23
2.8	Fragestellung	25
3	Material und Methoden	26
3.1	Schirmchenverschluss in Rostock	26
3.2	Verwendete Schirmchentypen	26
3.2.1	Amplatzer PFO Occluder 25	26
3.2.2	Amplatzer ASD Occluder 20 und 24	27
3.2.3	CardioSeal STARFlex 33	28
3.2.4	Helex Occluder 20 und 30 mm	29
3.3	Patientenkollektiv und Verarbeitung der Daten	30

Inhalt

3.4	Voruntersuchungen	31
3.5	Eingriff und Implantation	32
3.6	Nachuntersuchungen und Follow-up	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Patientencharakteristika	36
4.1.1	Alter zum Verschlusszeitpunkt	37
4.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	38
4.2	Verschluss auslösendes Ereignis	39
4.3	Zeitraum vom Index-Ereignis bis zum Verschluss	40
4.4	Verschlussdatum	41
4.5	Verwendete Devices	42
4.6	Interventionsbedingte Komplikationen	43
4.7	Aufenthaltsdauer	44
4.8	Verschlussraten nach Deviceimplantation	45
4.8.1	Verbindung zwischen morphologischen Parametern und dem Auftreten von Restshunts	47
4.8.2	Besonderheiten mit begleitendem atrialen Septum-Aneurysma	48
4.9	Follow-up	48
5	Diskussion	50
5.1	Der interventionelle Foramen ovale-Verschluss am Rostocker Universitätsklinikum	50
5.2	Patientenkollektiv und Vorerkrankungen	51
5.3	Defektgröße	52
5.4	Verschluss auslösendes Ereignis	53
5.5	Zeitraum vom Index-Ereignis bis zum Verschluss	55
5.6	Anzahl der PFO-Verschlüsse pro Jahr	55
5.7	Verwendete Devices	56
5.7.1	Vergleich der Schirmchen miteinander	57
5.8	Interventionsbedingte Komplikationen	58
5.9	Aufenthaltsdauer	61
5.10	Besonderheiten bei Patienten mit begleitendem atrialen Septum-Aneurysma	62

Inhalt

5.11	Verschlussraten nach Deviceimplantation _____	63
5.12	Follow-up und Rezidivrate kardioembolischer Ereignisse _____	65
5.13	Methodische Einschränkungen und Limitationen _____	69
5.14	Ausblick _____	70
6	Fazit _____	72
7	Quellenverzeichnis _____	74
8	Anhang _____	87
8.1	Abbildungsverzeichnis _____	87
8.2	Tabellenverzeichnis _____	87
8.3	Danksagung _____	88

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Ein historischer Rückblick

Das Foramen ovale wurde erstmals nachweislich vom italienischen Anatom Gabriel Faloppia aus Padua (1523-1563) beschrieben. Eine Ersterwähnung – wie häufig postuliert - durch den griechischen Arzt und Anatomen Galen lässt sich nicht eindeutig bestätigen [1].

Die Funktion des Foramen ovale und der postnatale Verschluss blieben dabei für Faloppia zunächst im Unklaren. Während der folgenden Jahrhunderte näherten sich die Anatomen und Physiologen diesem Faktum weiter an, bis 1835 der englische Forscher James Jeffray seine Arbeit „Observations on the Heart and on the Peculiarities of the Foetus“ veröffentlichte. In dieser Abhandlung vereinigte er unter anderem die Beobachtungen von W. Harvey (1628), R. Lower (1669), C.F. Wolff (1776), O. Krabbe aus Rostock (1834) und R.B. Sabatier (1796) mit seinen eigenen Betrachtungen [2, 3].

Eindeutige Erkenntnisse und eine Bestätigung der Theorien zu diesem Thema brachte die 1941 von Barclay et al. veröffentlichte Studie zum Blutfluss in ungeborenen Schafen. Während der Untersuchung wurden unmittelbar pränatale Lämmer mit einer Sectio entwickelt, jedoch nicht abgenabelt. Anschließend erfolgte eine Kontrastmittel-Injektion in die mütterliche Plazenta und mit Hilfe einer kontinuierlichen Durchleuchtung konnte der Blutfluss verfolgt und damit nachgewiesen werden, dass das Foramen ovale beim Ungeborenen als Kurzschluss zwischen dem rechten und dem linken Herzen dient [4].

Erst in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts begannen die Anatomen mit pathophysiologischen Betrachtungen zum Thema Foramen ovale als Durchtrittsfenster für paradoxe Embolien. So beschreibt der Norddeutsche Pathologe Julius Cohnheim (1839-1884) – ein Schüler Virchows in Berlin – 1877 folgendes in seinem Buch „Vorlesungen über die Allgemeine Pathologie“:

„So habe ich noch kürzlich einen Fall von frischer, tödtlicher Embolie einer A. foss. Sylvii (*entspricht der A. cerebri media nach heutiger Nomenklatur*) bei einer 35-jährigen Frau zu beobachten Gelegenheit gehabt, wo Herzklappen, Aorta descend; kurz alle in Betracht kommenden Arterien absolut intact waren, dagegen sich in den Venen der unteren Extremität sich eine ausgedehnte Thrombose fand. Sie werden glauben, daß ich zunächst entfernt nicht daran dachte, beides in Zusammenhang miteinander zu bringen, bis ich bei genauer Besichtigung des Herzens ein so großes Foramen ovale fand, daß ich mit Leichtigkeit drei Finger durch dasselbe hindurch bringen konnte. Jetzt konnte ich nicht länger die Möglichkeit von der Hand weisen, daß hier ein abgerissener Thrombus aus der V. cruralis bei der Passage durch das Herz aus dem rechten in den linken Vorhof und von da in die A. foss. Sylvii gerathen ist.“ [5]

2.2 Embryogenese der Vorhöfe und postnatale Veränderungen

Ein persistierendes Foramen ovale ist die Öffnung zwischen den beiden Vorhöfen, der während der Zeit der intrauterinen Entwicklung eine bedeutende Rolle zukommt. Da der linke Ventrikel noch kein Blut aus den Lungen erhält, muss der Blutstrom aus der Vena cava inferior unter Umgehung des pulmonalen Kreislaufs über ein interatriales Ventil in den linken Vorhof und danach in die linke Herzkammer befördert werden. Dieser Ventilmechanismus wird durch das Foramen ovale gewährleistet. Direkt nach der Geburt wird dieser Kurzschluss nicht mehr benötigt und muss daher verschlossen werden.

Ab dem 18. embryonalen Tag beginnt die Entwicklung des Herzens, wobei zunächst neben einer gemeinsamen Kammer auch ein gemeinsamer Vorhof entsteht. Diese sind durch die AV-Ebene, welche durch die sog. Endokardkissen gebildet wird, voneinander getrennt. Ab dem Ende der 4. SSW wächst vom Dach des Atrium commune das Septum primum in kaudale Richtung vor. Die dabei ständig kleiner werdende Öffnung zwischen rechtem und linkem Vorhof wird Foramen primum genannt. Noch vor dem Verschmelzen des Septum primum mit den Endokardkissen entstehen im oberen Anteil der Trennwand durch den kontinuierlichen Blutstrom aus der Vena cava inferior

kleine Perforationen, die sich schließlich durch Fusion zum Foramen secundum herausbilden. Anschließend wächst rechts neben dem Septum primum das Septum secundum als Falte der Atriumwand in Richtung der Endokardkissen. Es erreicht allerdings die AV-Ebene nicht, sondern dehnt sich nur bis zum Unterrand des Foramen secundum aus und überdeckt dieses kulissenförmig. Der nun gebildete Übergang vom rechten ins linke Atrium wird Foramen ovale genannt. Da vor der Geburt der Druck im rechten Vorhof größer als im Linken ist, wird der weiche, kaudale Anteil des Septum primum in den linken Vorhof gedrückt und ermöglicht so den Übertritt von oxygeniertem Blut aus der fetalen Vena cava inferior über das neu gebildete Foramen ovale. Die Septierung des Vorhofs endet mit der 15. SSW [6,7].

Nach der Geburt wird durch die Abnabelung der CO₂-Gehalt des Blutes erhöht und damit das Atemzentrum aktiviert, wodurch die Atmung und nachfolgend der Lungenkreislauf einsetzen. Durch die ankommende Blutmenge im linken Herzen erfolgt ein Druckanstieg ($P\text{-AtriumSin} > P\text{-AtriumDextr}$) und das Septum primum wird entsprechend einem Ventilmechanismus gegen das Septum Secundum gepresst. Der vormals bestehende Rechts-Links-Shunt ist nun aufgehoben und das Foramen ovale funktionell verschlossen. Ein den Druckverhältnissen folgender Links-Rechts-Shunt ist auf Grund der oben erläuterten Anatomie nicht möglich.

2.3 Entstehung und Vorkommen eines persistierenden Foramen ovale

Der funktionelle Verschluss des Foramen ovale geht physiologisch in den ersten 3 Lebensmonaten durch Verwachsungsvorgänge in einen definitiven Verschluss über. Allerdings geschieht dieses nicht bei allen Menschen und so liegt die Prävalenz eines persistierenden Foramen ovale (PFO) in der Normalbevölkerung je nach Studienlage und durchgeführter Diagnostik bei etwa 25 % [8, 9, 10]. Bei diesem Anteil lässt sich durch einen nachgewiesenen

Rechts-Links-Shunt oder die Sondierung der interatrialen Verbindung mittels Rechts-Herz-Katheter ein PFO nachweisen.

In einer 1984 veröffentlichten Studie wurde auf Grund der Autopsie-Ergebnisse von 965 nicht vorselektierten Personen die Häufigkeit eines PFO mit 27,3 % angegeben. Es wird angenommen, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit für einen endgültigen Verschluss - auf Grund der längeren Kontaktzeit der Septumanteile miteinander - steigt. Diese Vermutung wird ebenfalls durch die o.g. Studie gestützt, wobei in der Gruppe der bis 30-jährigen jeder 3. ein offenes Foramen ovale aufwies (34,3 %), bei den über 90-jährigen jedoch nur bei jedem 5. (20,2 %) ein persistierendes Foramen ovale nachgewiesen werden konnte [8].

Ein ähnliches Resultat ergab eine zweite pathologisch-anatomische Studie aus dem Jahr 1930 die Autopsien von 1100 verstorbenen Personen auswertete [10].

Ebenfalls gleiche Ergebnisse lieferten beide Studien zur Größe des PFO:

Mehr als 90 % der entdeckten PFO hatten einen Durchmesser von weniger als 10 mm (mittlerer Querschnitt: 4,9 mm).

Ein unterschiedliches Vorkommen zwischen Mann und Frau wurde im Rahmen dieser Untersuchungen nicht festgestellt. Allerdings wird eine familiäre Häufung nicht ausgeschlossen. Insbesondere bei betroffenen Familien sollen verwandte weibliche Mitglieder ein erhöhtes Vorkommen von PFO aufweisen [11].

2.3.1 Unterschied zu anderen Vorhofseptumdefekten

Das persistierende Foramen ovale wird zu den Vorhofseptumdefekten gezählt. Andere Vorhofseptumdefekte unterscheiden sich vom PFO dadurch, dass sie einen – dem physiologischen Druckgradient folgenden - Links-Rechts-Shunt ermöglichen. Aufgrund der Ein-Weg-Ventil-Anatomie des Foramen ovale ist bei dieser Form des Atrium Septum Defekt (ASD) ein solcher Blutfluss weitgehend ausgeschlossen.

Der häufigste Vorhofseptumdefekt mit Links-Rechts-Shunt ist der sogenannte ASD II – Typ. Hierbei kommt es in der Region der Fossa ovalis zur

mangelhaften Ausbildung des Septum Primum, des Septum Secundum oder beider Septen. Ein kommunizierendes Loch zwischen den beiden Vorhöfen ist die Folge.

Der nächsthäufige Defekt mit LRS ist der ASD I – Typ – hier liegt die Öffnung im kaudalen Anteil des Atriums und geht von einer mangelhaften Ausbildung des Septum Primum aus.

Sehr selten kommt es zu keiner Ausbildung eines interatrialen Septums – hier spricht man von einem Atrium commune.

Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle noch der Sinus-Venokus-Defekt erwähnt werden, der von einigen Autoren auf Grund seiner embryologischen Entwicklung ebenfalls als ASD angesehen wird [6].

2.3.2 Entstehung eines atrialen Septum-Aneurysma

Das Vorhofseptum ist im Herzzyklus wechselnden Drücken ausgesetzt und weist eine gewisse Flexibilität auf. Bei tiefer In- oder Expiration können Septumanteile – häufig aus dem Bereich der Fossa ovalis - aus der der Mittellage heraus in den linken oder rechten Vorhof gepresst werden. Überschreitet der mobile Bereich eine Größe von 15 mm und weist im kardiorespiratorischen Zyklus ein Bewegungsausmaß von mehr als 15 mm (nach links, rechts oder in beide Richtungen) auf, spricht man von einem atrialen Septum- Aneurysma (ASA).

Eine Diagnose kann mittels transoesophagealer Echokardiographie (TEE) gestellt werden und die Einteilung der ASAs erfolgt nach ihrer Hauptexkursionsrichtung [12].

Ein ASA findet sich bei etwa 1 % der Normalbevölkerung und tritt bei Frauen etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern. Pathophysiologisch geht es mit einem erhöhten Thrombosierungsrisiko einher und zeigt eine signifikante Häufung bei Patienten mit einem kryptogenen Insult-Geschehen. 70 % aller Menschen mit einem echokardiographisch nachgewiesenen ASA haben ebenfalls ein persistierendes Foramen ovale. Dann ist dieses auch besonders groß [13, 14].

2.4 Diagnostik eines persistierenden Foramen ovale

Ein PFO wird durch eine Ultraschalluntersuchung des Herzens mit Kontrastmittel diagnostiziert. Hierbei wird unter Sicht auf die beiden Vorhöfe durch den Patienten ein Valsalva-Manöver (Pressen gegen die geschlossene Stimmritze oder Husten) ausgeführt. Durch den pulmonal-abdominellen Druckanstieg wird auch der rechtsatriale Druck erhöht und übersteigt den Linksatrialen. Besteht eine Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof in Form eines PFO, kommt es zu einem Rechts-Links-Shunt. Der Übertritt von Kontrastmittel-Bubbles vom rechten in den linken Vorhof sichert die Diagnose. Kontrastmittel übersteht fñrgewöhnlich die Lungenpassage nicht, aber da es durch intrapulmonale Shunts auch ohne Vorhandensein eines interatrialen Kanals nach einiger Zeit zum Kontrastmitteleintritt in den linken Vorhof kommen kann, wird meist definiert, wie viele Herzzyklen (meist 3-10 Schläge) nach Einspritzen des Kontrastmittels und Beginn des Valsalva-Manövers Mikro-Bubbles auftreten sollten, um die Diagnose eines PFO zu stellen. Als Kontrastmittel wird in Rostock eine aufgeschüttelte NaCl-Lösung (0,9%) verwendet. Die beim Schütteln entstehenden Luftbläschen werden nach intravenöser Injektion in der Sonographie sichtbar.

Zusätzlich zum visuellen und hörbaren Kontrastmittelübertritt sind in einigen Fällen die Öffnung oder ein Kanal im Ultraschallbild sichtbar. Zur Herzsonographie wurde in Rostock eine multiplane Ultraschall-Sonde der Firma Philips® im B-Modus verwendet

2.4.1 Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) gilt weitläufig als Goldstandard zur PFO-Untersuchung [15-17].

Mit ihr lassen sich übertretende Kontrastmittel-Blasen gut darstellen und im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie (TTE) ist die Morphologie eines PFOs besser zu beurteilen. Ein zusätzlicher Vorteil der TEE ergibt sich aus der Möglichkeit, andere anatomische Auffälligkeiten, die für einen

Schlaganfall verantwortlich sein können wie zum Beispiel einen linksatrialen Thrombus oder eine Aortensklerose, sicher auszuschließen. Allerdings ist diese Form des Herzultraschalls häufig nur mit Sedierung durchführbar und lässt daher kein suffizientes Valsalva-Manöver zu [18].

Beim TTE hingegen ist keine medikamentöse Ruhigstellung des Patienten notwendig, Einschränkungen in der Bildqualität müssen aber hingenommen werden. Außerdem kann eine Mitralklappeninsuffizienz die Beurteilung verschlechtern [19].

Trevelyan et al. konnten in einer vergleichenden Studie zur Diagnose eines PFO zwischen TTE und TEE keine großen Unterschiede in der Sensitivität (76,5 % vs 79,5 %) beider Verfahren feststellen. Allerdings war die Anzahl der Teilnehmer an dieser Untersuchungsreihe mit 87 Probanden eher klein [20].

Studien mit größeren Fallzahlen führten ebenfalls zu der Kernaussage, dass eine TTE-Diagnostik zur PFO-Erkennung die gleiche Sensitivität aufweist wie eine TEE-Ultraschalluntersuchung [21].

Da es für beide Untersuchungsverfahren unterschiedliche Nachteile gibt, die sich in Ergänzung beider Methoden allerdings gegenseitig minimieren wird die Kombination von TEE und TTE zur Diagnostik eines PFO als praktikabel angesehen [18].

2.4.2 Transkranieller Doppler-Ultraschall

Ein weiteres diagnostisches Medium zum Aufdecken eines kardialen Rechts-Links-Shunts ist die kontrastmittelgestützte transkranielle Dopplersonographie (TCD). Mit ihr lässt sich intracardial übergetretenes Kontrastmittel in der Arteria cerebri media nachweisen.

Sie hat gegenüber dem TEE den Vorteil, dass sie - genau wie das TTE - nicht invasiv durchführbar ist. Das TEE ist eine sehr sensitive Untersuchung, aber falls Komplikationen wie zum Beispiel eine Ösophagusperforation auftreten, sind diese meist sehr gravierend.

Der Nachweis eines Kontrastmittelübertritts vom Rechten in das linke Herz ist beim TCD in etwa gleich sensitiv wie beim TEE. Allerdings lässt sich mit Hilfe des TCDs nicht eindeutig festlegen, wo der RLS seinen Ursprung hat. Hierfür kommt nicht nur ein PFO in Frage, sondern auch beispielsweise ein Ventrikelseptumdefekt oder ein ASD II. Insofern besteht nach dem Nachweis eines RLS immer die Notwendigkeit eines TEEs oder TTEs, um die anatomische Ursache zu ermitteln. Daher wird das TCD für die Diagnostik eines PFO eher als supportives diagnostisches Mittel genutzt [22].

2.4.3 Maßnahmen zur Optimierung der Untersuchung

Bei der Injektion des Kontrastmittels in eine periphere Armvene kann der direkte Blutstrom aus der Vena cava superior das Foramen ovale verfehlen. Daher gibt es Empfehlungen, für die Injektion eine periphere Fußrücken- oder gar die Femoralvene zu wählen. Der Blutfluss der zuführenden Vena cava inferior ist direkt auf das interatriale Septum und die Region der Fossa ovalis gerichtet und erhöht so die Wahrscheinlichkeit – bei Vorhandensein eines PFO – den Übertritt von Kontrastmittel-Bubbles vom rechten in den linken Vorhof [23, 24]. Das Valsalva-Manöver hat sich als gutes Mittel zur Erhöhung des rechtsatrialen Drucks im Rahmen der Ultraschalluntersuchung bewährt und erhöht die Chance, ein vorhandenes PFO zu diagnostizieren. Um das Valsalva-Manöver zu objektivieren wurde früher der Zielwert von 40 mmHg an einem Manometer angestrebt. In der eingeschränkten Realisierbarkeit zum Beispiel bei sedierten Patienten ist dieser Ansatz aber mit zunehmendem Fortschritt der Technik und damit besserer Darstellung der Strukturen wieder fallengelassen worden.

Andere supportive Maßnahmen wie das Ankippen der Untersuchungsfläche, die manuelle Kompression der Lebergegend während der Untersuchung oder ein forcierter Hustenstoß werden nicht einheitlich als standardisierte Verfahren genutzt, können aber in Einzelsituationen einen diagnostischen Benefit erzielen [20, 25].

2.4.4 Größeneinteilung eines persistierenden Foramen ovale

Die Größeneinteilung eines PFO ist nicht einheitlich geregelt. Zum einen gibt es verschiedene echokardiographische Einteilungskriterien, zum anderen die postmortale Messung am eröffneten Herzen. So nahmen Thompson et al. 1930 in einer Autopsie-Studie Größeneinteilungen in „Sondengröße“ (entsprach 0,2 – 0,5 cm Durchmesser) und „Bleistiftgröße“ (entsprach 0,6 – 1 cm Durchmesser) vor [10].

Die 1984 veröffentlichte Untersuchung von Hagen, Scholz und Edwards an etwa 1000 verstorbenen Patienten zeigte PFO-Größen von 1-19 mm Durchmesser (Median: 4,9 mm) [8].

Im Rahmen der TEE-Diagnostik gibt es keine einheitliche Regelung zur Größenbestimmung eines PFO. Die Abmessung des Defekts hat klinische Relevanz und ist daher für die Diagnostik und folgende Therapie notwendig.

Durch die direkte Ausrichtung des Schallkopfes auf das Septum lässt sich mittels 2D-Blick das PFO in seiner Ausdehnung vermessen und erlaubt daher eine Größenangabe in Millimeter.

Während des Übertritts vom rechten in den linken Vorhof wird der Augenblick mit dem größten Kontrast-Mittel-Strom gewählt und eine semiquantitative Gruppierung vorgenommen: Eine gängige Methode ist die Einteilung der Defektgröße nach Webster et al. und Van Camp et al. in 4 Grade: Grad 0 bedeutet, dass nach Injektion und Ankunft des Kontrastmittels (KM) im rechten Vorhof im Verlauf von 3 Herzzyklen unter Valsalva-Manöver keine Kontrastmittel-Bubbles im linken Atrium gesehen wurden, Grad 1 wird mit 1-5 KM-Bubbles definiert, Grad 2 mit 5-20 und Grad 3 mit dem Auftreten von mehr als 20 KM-Bubbles beschrieben [26, 27].

Zur Objektivierung der Befunde kann die Injektion von Kontrastmittel dreimal wiederholt werden.

Schneider et al. konnten 1996 in einer Untersuchung von 35 Patienten einen gewissen Zusammenhang zwischen TEE-ermittelten PFO-Größen (Grad 1-3) und postmortal ausgemessenen Durchmessern „klein“ mit ≤ 2 mm, „mittelgroß“ mit 2-10 mm und „groß“ mit ≥ 10 mm herstellen. Während Patienten mit Grad-1-

und Grad-2-Größe postmortal unterschiedliche PFO-Größen zeigten, war bei allen mit „groß“ beschriebenen Defekten auch vorher ein Grad-3-Befund erhoben worden [17].

2.5 Entstehung einer paradoxen Embolie

Die klinische Relevanz eines persistierenden Foramen ovale ergibt sich aus der offenen Verbindung vom Niederdruck- zum Hochdrucksystem. Über diesen Kurzschluss kann thrombotisches Material aus dem venösen Schenkel in den großen Körperkreislauf kommen und dort Embolien hervorrufen.

Eine auf diesem Weg entstandene Embolie wird als paradoxe Embolie bezeichnet.

Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts war der zu Grunde liegende pathophysiologische Zusammenhang noch nicht erkannt worden. Man war damals von einer strengen Trennung – venöse Thromben lösen Lungenembolien aus – Ablagerungen an den Gefäßen wie atheromatöse Plaques, Herzrhythmusstörungen oder auch Thromben an den Herzklappen im linken Herz sind für Embolien im arteriellen System verantwortlich, ausgegangen, bis 1876 Julius Cohnheim erstmalig den Vorgang der paradoxen Embolie beschrieb [5].

Der Terminus der „paradoxen Embolie“ wurde fälschlicherweise dem deutschen Pathologen Friedrich van Recklinghausen, einem der ersten Schüler Rudolf Virchows in Berlin, zugeordnet. Tatsächlich ist die Wortschöpfung dem deutschen Pathologen Friedrich Wilhelm Zahn anzurechnen, der diese Bezeichnung zum ersten Mal im Jahr 1885 verwendete. Van Recklinghausen verwendete den Begriff „retrograde Embolie“ für den gleichen Sachverhalt [10, 28].

Nach Entstehung eines Thrombus im venösen System, oft in den Becken- oder tiefen Beinvenen, kommt es durch Mobilisation zur Ablösung des Gerinnsels und zum Fortschwemmen in Richtung Herzen. Eine Anlagerung beispielsweise in der Vena cava inferior erfolgt meist nicht, da ein kontinuierlicher Strom eine Adhäsion an die Gefäßwand verhindert. Nach Ankunft im rechten Vorhof wird

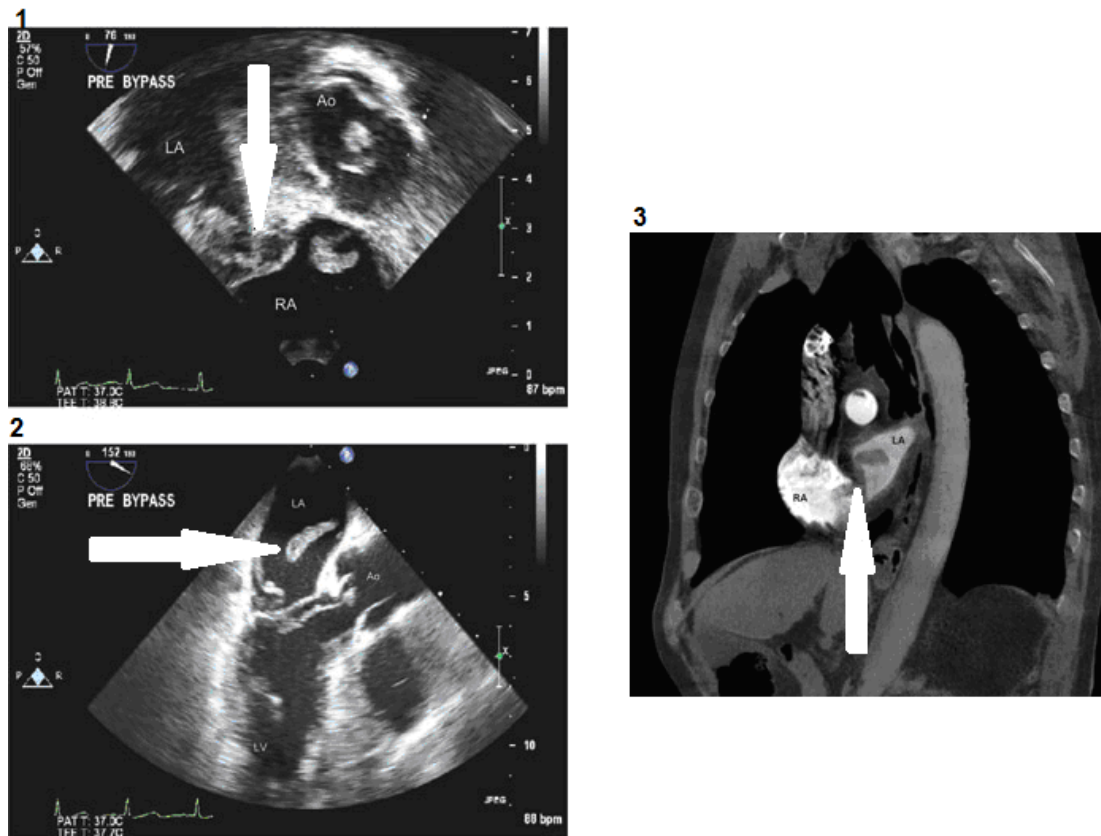
dieser passiert, es erfolgt der Weitertransport in den rechten Ventrikel und von dort aus in die Lungenstrombahn, wo eine Pulmonalarterienembolie ausgelöst wird. Bestehen Endothelunregelmäßigkeiten oder Unterbrechungen beispielsweise in Form eines PFO, kann es an diesen Stellen zur Adhäsion des Gerinnsels kommen. Im Folgenden löst ein unwillkürliches Valsalva-Manöver - beispielsweise Husten oder Pressen - eine Druckumkehr in den Vorhöfen aus und der Thrombus wird dem Druck folgend über das PFO in den linken Vorhof gepresst. Dieser Vorgang kann auch ohne Valsalva-Manöver erfolgen. In einem case report von 2011 wird der „Swing“ bei einem Golfabschlag – bei diesem Schlag wird die Luft angehalten – als Auslöser für die Passage eines Thrombus angesehen [29].

Vom linken Vorhof aus wird das Gerinnsel in den großen Körperkreislauf geschwemmt und löst dort eine arterielle Embolie aus.

Ebenfalls in einem case report gelang es, den im Transit befindlichen Thrombus echokardiographisch festzuhalten [30]. Derartige Ereignisse sind allerdings sehr selten und auf Einzelfälle beschränkt. Daher empfiehlt es sich, für die Diagnostik einer paradoxen Embolie, die 1951 von Johnson empfohlenen Kriterien zu verwenden. Sie berücksichtigen, dass ein direkter Thrombusübertritt nicht sichtbar und damit ein gesicherter Nachweis für die paradoxe Embolie, in den meisten Fällen, nicht möglich ist. Für den klinischen Alltag wurden die Kriterien marginal modifiziert und so sind folgende Punkte wegweisender Bestandteil für den diagnostischen Algorithmus „paradoxe Embolie“:

1. Vorhandensein einer tiefen Venenthrombose u./o. nachgewiesene Lungenembolie
2. Verbindung zwischen rechter und linker Herzhälfte
3. Embolie im arteriellen System, welche nicht auf Emboliequellen im linken Herzen oder sonstigen arteriellen System zurückzuführen ist

[28, 31, 32].



Thrombuspassage über das PFO (Abbildung 1), Thrombus ragt in den linken Vorhof (LA) (Abbildung 2), Thrombus hängt im PFO zwischen rechtem und linkem Vorhof (RA und LA) (CT-Aufnahme, Abbildung 3)

[30]

Erwähnenswert ist, dass der Nachweis einer Thrombose trotz moderner Technik schwierig sein kann. Die für die Auslösung einer paradoxen Embolie erforderlichen Gerinnsel sind nur einige Millimeter groß und entziehen sich oft Diagnostik. Zusätzlich kann es bereits zu einer spontanen Lyse der Ursprungsthorbose gekommen sein.

Die Gerinnsel können nach der Passage des linken Ventrikels durch den Blutfluss und die Turbulenzen an den Aufzweigungsstellen des Gefäßbaums in jedes Organ gespült werden und dort an der jeweiligen Endarterie einen Verschluss – also eine Embolie – auslösen.

Nach einer Untersuchung von Loscalzo et al. sind der Häufigkeit nach folgende Organe oder Bereiche von einer paradoxen Embolie betroffen: periphere Extremitäten (49 %), Cerebrum (37 %), Koronargefäße (9 %), Niere (1 %), Milz (1 %) und andere (3 %) [33].

Andere Studien kommen zu differierenden Ergebnissen in Bezug auf den jeweiligen Embolisationsort und die prozentualen Anteile [34, 35].

Fest steht aber, dass paradoxe Embolien am häufigsten in die cerebrovaskuläre oder die periphere Extremitäten-Strombahn gespült werden. Hierbei mag der zum Teil rechtwinklige Abgang der organversorgenden Arterien (A.lienalis, A.renalis) und im Gegensatz dazu der nahezu „gerade“ – also in Flussrichtung liegende - Abgang des Truncus brachiocephalicus mit nachfolgender Arteria carotis communis oder der Arteria femoralis aus der Aorta eine Rolle spielen.

In Fällen einer peripheren Extremitäten-Embolie muss nicht immer ein klinisches Korrelat hinter dem Verschluss stehen. Zum Beispiel bestehen in den proximalen Bereichen der Extremitäten oft physiologische Umgehungskreisläufe, die den Ausfall eines Gefäßastes kompensieren können. Handelt es sich allerdings um Endarterien, ist der Verschluss nicht kompensierbar. Insofern ist die paradoxe Embolie in die cerebrovaskuläre Strombahn als fatalste Form der paradoxen Embolie anzusehen. Ein Thrombus mit einem Durchmesser von nur 3 mm reicht aus, um die Arteria cerebri media zu verschließen und eine massive Halbseitensymptomatik im Rahmen eines Mediaterritorialinfarktes auszulösen [36].

Etwa 2 % aller akuten arteriellen Gefäßverschlüsse in den Extremitäten – mit klinischem Korrelat – sind auf eine paradoxe Embolie mit Ursprung im Niederdrucksystem zurückzuführen [37].

In Einzelfällen sind in der Literatur Berichte von einer Embolisierung in seltene Lokalisationen wie z.B. der Arteria Adamkiewicz (A.radicularis magna) – mit folgendem Querschnittssyndrom, der A.centralis retinae oder der A.renalis zu finden [38].

Auch die Koronararterien können von einer paradoxen Embolie betroffen sein, wenn, durch die Windkesselfunktion der Aorta ausgelöst, die Blutsäule sowie ein winziger Thrombus in die Koronararterien gedrückt wird. Aufgrund der

unsicheren Datenlage – ausgehend von Autopsie-Ergebnissen und klinischen Studien – wird geschätzt, dass etwa 5 % aller paradoxen Embolien die Koronargefäße befallen [39]. Allerdings existieren zu diesem Sachverhalt hauptsächlich case reports, was die Seltenheit eines solchen paradox ausgelösten Myocardinfarkts unterstreicht [40, 41].

Ein RLS erfolgt mit etwa 70 % am häufigsten über das PFO. Ein für die paradoxe Embolie vom venösen ins arterielle System notwendiger RLS kann ebenfalls durch einen Ventrikelseptumdefekt oder eine pulmonale arteriovenöse Malformation ausgelöst werden. Auch die übrigen ASDs können den Übertritt von thrombotischem Material ermöglichen [36, 42].

2.5.1 Persistierendes Foramen ovale und cerebrovaskulärer Insult

Die wohl fatalste Form der paradoxen Embolie über ein PFO ist der kryptogene Schlaganfall. Kryptogen kommt aus dem Griechischen und bedeutet „verbergen“.

Hierunter versteht man einen Hirnschlag, der nicht auf eine kardiale Quelle als Ursache oder das Vorhandensein einer cerebrovaskulären Erkrankung zurückzuführen ist.

Zwischen 30 und 40 % aller ischämischen Schlaganfälle sind unklaren Ursprungs und lassen sich nicht auf die üblichen Ursachen wie Herzrhythmusstörungen, Atherosklerose oder eine Carotisstenose zurückführen. Insbesondere bei jungen Patienten, die meist herzgesund sind und keine der oben genannten Risikofaktoren aufweisen, ist die Ursache des Schlaganfalls häufig schwer zu ermitteln [43-46].

Aufgrund der anatomischen Verhältnisse wird der Thrombus meist in die A.cerebri media als direkte Fortsetzung der A.carotis interna gespült und kann dort eine TIA, ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) oder im schlimmsten Fall einen Apoplex auslösen.

1988 zeigten Webster und Lechat, dass zwischen dem Auftreten von kryptogenen Insulten bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren und dem

Vorhandensein eines PFO eine deutliche Assoziation besteht [26, 46]. Die Betrachtungen wurden sowohl im Lancet als auch dem New England Journal of Medicine veröffentlicht und führten zu der Vermutung, dass die paradoxe Embolie über ein PFO, als Auslöser eines Insults, eine größere Rolle spielt, als bis dahin angenommen wurde.

Seitdem konnte in vielen Fall-Kontroll-Studien mit großen Patientenzahlen gezeigt werden, dass ein großes PFO als Risikofaktor für die Entstehung eines kryptogenen Insults gilt [47-50].

2007 konnten Handke et al. nachweisen, dass sogar ältere Patienten mit PFO (>55 Jahre) ein signifikant höheres Risiko für das Erleiden eines kryptogenen Insults haben als die gesunde Population gleichen Alters [48].

Im Rahmen der LAUSANNE-Studie wurde bei 140 von 320 jungen Patienten mit einem Insult (Durchschnittsalter 44 Jahre) ein PFO festgestellt [51].

Auch das Risiko für einen Re-Insult ist bei Patienten mit einem PFO deutlich erhöht. Die PICSS-Studie (patent foramen ovale in cryptogenic stroke study), als Unterstudie der Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), zeigte, dass das Risiko für einen Re-Insult insbesondere bei älteren (>65 Jahre) Patienten mit PFO deutlich höher ist als bei Patienten mit intaktem Vorhofseptum (37,9 % vs. 14,5 %) [52].

2.5.2 Risikofaktoren für eine paradoxe Embolie

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von paradoxen Embolien - bei vorhandenem PFO - wird durch verschiedene anatomische Faktoren noch verstärkt.

So konnten Schuchlenz et al. nachweisen, dass ab einem PFO-Durchmesser von mehr als 4 mm das Risiko eine TIA, einen Apoplex oder rezidivierende cerebrovaskuläre Insulte zu erleiden, im Vergleich zu kleineren Defekten signifikant erhöht ist [53].

Homma et al. kamen bei einer TEE-Untersuchung von 74 Probanden mit kryptogenen Insulten in der Vorgeschichte zu ähnlichen Ergebnissen [49].

Rezidivierende Microembolien in die Lunge können konsekutiv den Druck in der Lungenstrombahn erhöhen und zu einer pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale führen. Auf Grund der veränderten Druckverhältnisse im rechten Herzen begünstigt diese Konstellation die Entstehung eines RLS und damit die Entstehung einer paradoxen Embolie [28, 38].

Rigatelli et al. konnten 2011 an einer Untersuchung von 320 PFO-Patienten zeigen, dass bei einem permanenten RLS ein höheres Risiko für eine thrombembolische Komplikation besteht, als bei der Gruppe, bei denen ein Rechts-Links-Shunt nur unter Valsalva-Manöver auslösbar war [54].

Es hat sich gezeigt, dass die Kombination von PFO plus ASA signifikant mit dem Schlaganfallrisiko bei jungen Patienten (< 55 Jahre) in Verbindung steht und außerdem auch das Ausmaß eines cerebrovaskulären Insults beeinflussen kann. Ein ASA mit einer Exkursion von mehr als 10 mm ist mit einer höheren Insult-Wahrscheinlichkeit assoziiert [55-57, 15].

Das Fortbestehen der Eustachischen Klappe und des Chiari-Netzwerks, beide notwendig zum Umlenken des Blutstroms aus der V. cava inferior auf das PFO im fötalen Kreislauf, erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines RLS. Dieser kann bei der gegebenen anatomischen Voraussetzung sogar spontan, das heißt ohne Valsalva-Manöver nachgewiesen werden. Daher sind die Eustachische Klappe und das Chiari-Netzwerk als Prädisposition für eine paradoxe Embolie anzusehen [55, 58].

2.6 Weitere klinische Relevanz eines persistierenden Foramen ovale

Neben der Passage von primär venös gebildeten Thromben im Rahmen einer paradoxen Embolie ist das PFO auch als Übertrittsmöglichkeit für andere Substanzen vom venösen ins arterielle System von klinischer Bedeutung.

Die Metastasierung eines Primärtumors kann über das PFO erfolgen und somit Organe befallen, die nicht mit der hämatogenen Metastasierung im eigentlichen Sinne vereinbar sind [59, 60]. Außerdem kann im Rahmen einer im Sitzen durchgeführten neurochirurgischen Operation Luft ins venöse System

eingesaugt und über das arterielle System in Form von Embolien weiterverbreitet werden. Ebenso verhält es sich mit Fett- oder Fremdkörperembolien (Knochenzement) bei orthopädischen Eingriffen [61, 62, 22]. Auch septische Herde können über diesen Weg Anschluss an den Körperkreislauf gewinnen können. 1904 beschrieb Walter Buhlig sogar den Fall einer über das PFO gestreuten Miliartuberculose [63].

Zusätzlich steht das PFO im Verdacht, bei Tauchern die Dekompressionskrankheit auslösen zu können und Mitverursacher für das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom zu sein [64, 65].

Seit einiger Zeit wird eine Verbindung zwischen dem Vorhandensein eines PFO und dem Auftreten von Migräne mit Aura berichtet. Es wird vermutet, dass im venösen Gefäßsystem zirkulierende vasoaktive Substanzen – die normalerweise in der Lunge abgefangen werden – nach Passage des PFO eine Migräne auslösen können. Die Frage, ob sich eine Kausalität aus dieser Verbindung ableiten lässt, ist derzeit Gegenstand vieler Untersuchungen. Die große NOMAS Studie mit mehr als 1000 Teilnehmern konnte keine Assoziation zwischen PFO und Migräne herstellen [66]. Gegenätzlich dazu äußerten sich Wahl et al. in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2010, die bei Migränepatienten einen signifikanten Rückgang der Schmerzen und eine Reduktion der Schmerzmittel nach interventionellem PFO-Verschluss feststellten [67].

2.7 Therapeutische Optionen nach paradoxer Embolie

Nach dem Auftreten einer paradoxen Embolie stellt sich zunächst die Frage nach der Therapie, um ein erneutes thrombotisches Ereignis zu verhindern. Sämtliche Ansätze gehören daher zur Sekundärprophylaxe. Eine Primärprophylaxe ist auf Grund eines niedrigen Lifetime-Risk und den damit verbundenen Screening-Verfahren nicht zu rechtfertigen [68, 69].

2.7.1 Antikoagulation oder Thrombocytenaggregations-Hemmung

Zur Rezidivprophylaxe wird die medikamentöse Therapie mit Aspirin oder Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt. Allerdings ist hier die Studienlage bezüglich einer Therapie-Überlegenheit des einen oder anderen Medikaments nicht einheitlich.

Die bereits erwähnte PICSS, eine prospektive randomisierte Kontroll-Studie, zeigte keinen Unterschied in Bezug auf die Schlaganfall-Rezidivhäufigkeit in der Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) (325 mg/d) oder Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR 2) [70].

Auch die Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke-Untersuchung (CODICIA), ebenfalls eine prospektive Studie zur Betrachtung der Rezidivhäufigkeit nach kryptogenen Insulten, konnte keinen Benefit der Antikoagulation gegenüber der Aggregation feststellen [36].

Im Rahmen der Lausanne-Studie wurde die medikamentöse Therapie – ASS oder Antikoagulation – mit dem interventionellen Verschluss verglichen. Bei den pharmakologischen Therapieansätzen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Reereignisrate, sie betrug jeweils 1,9 % [51].

Die PFO-ASA-Untersuchung konnte den Benefit einer ASS-Therapie zeigen. Die Schlaganfall-Rezidivrate bei Patienten mit isoliertem PFO nach 4 Jahren entsprach mit 2,6 % etwa der von Patienten, die weder ein PFO noch ein ASA hatten [71].

Eine medikamentöse Blutverdünnung, insbesondere die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, hat nicht nur positive Aspekte. Insbesondere für junge Menschen die eine paradoxe Embolie erlitten haben, ist diese Therapieform eher ungeeignet und bedeutet meist größere Einschränkungen in der Lebensqualität. Eine Schwangerschaft ist beispielsweise aufgrund der teratogenen Wirkung von Phenprocoumon nicht möglich. Ebenso verbieten sich zahlreiche Sportarten. Hinzu kommen die Risiken einer signifikanten Blutung,

die mit 2-4 % pro Jahr nicht gering sind und für den Betroffenen eine große Einschränkung in der Lebensqualität darstellen [72, 73].

Aussagekräftige Studien zur Wirksamkeit der neuen oralen Antikoagulantien, den NOAKs, als selektive Hemmer der einzelnen Gerinnungsfaktoren wie zum Beispiel Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban, liegen für dieses Patientengut zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor.

2.7.2 Operative Therapie

1953 wurde der erste operative Verschluss eines ASD vorgenommen [74]. Diese Therapieform galt für etwa 40 Jahre als Standard bei atrialen Septum-Defekten. Ein PFO entwickelt aufgrund des häufig kleineren Durchmessers im Vergleich zu anderen ASDs postpartal meist keine klinische Symptomatik. So erfolgten PFO-Verschlüsse häufig erst bei rezidivierenden Thrombembolien im Erwachsenenalter.

Kleinere retrospektive Studien konnten die Effizienz eines chirurgischen PFO-Verschlusses aufzeigen. Die Rezidivrate für einen Apoplex ist mit 0 % angegeben, ebenso verhält es sich mit dem suffizienten Verschluss des PFO. In 8 von 91 Fällen wurde in den Follow-up-Untersuchungen eine TIA festgestellt, wobei bei intaktem PFO-Verschluss eine nicht-paradox-embolische Ursache anzunehmen ist. Andere Studien zeigen deutlich schlechtere Ergebnisse mit Rest-Shunt-Raten von bis zu 73 % [75-77].

Eine Meta-Analyse mit einer Gesamtpatientenzahl von 3082 Personen konnte einen Vorteil des interventionellen ASD-Verschlusses im Vergleich zum Chirurgischen in Bezug auf Letalität, Komplikationsraten und Krankenhausaufenthaltsdauer aufzeigen [78].

Der chirurgische Verschluss eines PFO kann als Operation am offenen Herzen mit einigen Risiken wie Wundinfektion, postoperativen Herzrhythmusstörungen und der Entstehung eines Perikardergusses einhergehen [75].

Im klinischen Alltag ist die chirurgische Therapie zumeist den PFOs mit großen Durchmessern, bei welchen die minimal-invasiven Technik an ihre Grenzen stößt, vorbehalten [79].

2.7.3 Interventioneller Schirmchenverschluss

Der erste minimal-invasiv perkutane Verschluss eines PFO wurde in einer Veröffentlichung von 1987 erwähnt. Lock et al. hatten „Rashkind PDA Occluder“ – welche ursprünglich für den kathetergestützten Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (Botalli) konzipiert waren - verwendet, um verschiedene Herzvitien zu verschließen [80].

Bereits im Jahr 1974 war ein ASD II bei einem 17-jährigen Mädchen mit einem Umbrella-Device kathetergestützt – also minimal-invasiv – erfolgreich verschlossen worden, nachdem diese Methode zuvor an Hunden getestet worden war [81, 82].

Die möglichen Komplikationen können sich aus der Katheteruntersuchung an sich oder aus Problemen mit dem Device ergeben. So sind dies u.a. Infektion, transfusionspflichtige Blutung, Herzwandperforation, Perikardtamponade, Embolie, Auslösung von Herzrhythmusstörungen, Thrombosierung des Schirmchens oder Luxation des Device in eine Herzhöhle [83-85].

Eine Eröffnung des Thorax, der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine und die Gefahr signifikanter Blutungen, wie sie bei den anderen Therapieoptionen auftreten können, entfällt beim interventionellen Schirmchenverschluss.

In der Literatur werden periinterventionelle Komplikationsraten von 0 – 10 % angegeben. Dabei ist eine deutliche Reduktion der Komplikationen im Laufe der letzten 15 Jahre zu erkennen. Dies ist wahrscheinlich auf zunehmende Erfahrungen mit den Verschlussystemen und die Weiterentwicklung der Devices zurückzuführen [85-89].

Nach Markteinführung, fortlaufender Verbesserung der Verschlussysteme und zunehmender Erfahrung der Anwender hat sich dieses Verfahren etabliert und konnte in vielen Untersuchungen seine Wirksamkeit unter Beweis stellen. (s. Tabelle 1)

Autoren	Anzahl Patienten	Patientenalter in Jahren	Primäre Verschluss rate	Komplikationen in %	Follow-up-Dauer Monate	TIA/Insult – Rezidiv %
Windecker et al.	80	52 ± 12	98	10	19,2 ± 16,8	2,5
Beitzke et al.	251	43 ± 12	100	7,6	15,1 ± 5,8	1,7
Sievert et al.	471	48 ± 13	> 99	0,5	-	2,6
Braun et al.	276	45 ± 14	100	4	15,1 ± 5,8	1,7
Onorato et al.	256	48 ± 16	100	8,9	19	0
Chatterjee et al.	55	47 (20-79)	100	2	19 (3-32)	0
Kiblawi et al.	456	51,5 ± 15,5	100	7	17 (1-45)	1,0

Tabelle 1: Auflistung retrospektiver Studien zum PFO-Verschluss

[32]

Aufgrund der im Verhältnis gesehen -recht kurzen- Verfügbarkeit der verschiedenen Devices auf dem Markt fehlt es noch an Untersuchungen, bei denen die Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet und somit später auftretende Probleme erfasst werden. Viele der genannten Untersuchungen haben eine Follow-up-Dauer von weniger als 2 Jahren.

Im Rahmen von derzeit noch laufenden oder bereits abgeschlossenen prospektiven randomisierten Studien mit großer Fallzahl soll die Überlegenheit des interventionellen Verschlusses gegenüber der medikamentösen Therapie zur Sekundärprophylaxe nach abgelaufener paradoxer Embolie nachgewiesen werden.

2.8 Fragestellung

Der katheterinterventionelle Schirmchenverschluss ist eine Therapieoption zur Sekundärprophylaxe nach paradoxen Embolien über ein PFO.

Die Ziele dieser Dissertation bestanden darin, Patienten, die im Rostocker Herzkatheterlabor einen solchen Verschluss bekommen hatten, im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung zu betrachten und ihren Verlauf bis in die Gegenwart nachzuvollziehen. Dabei ging es im Einzelnen darum,

(1.) eine Langzeitbetrachtung der Patienten vorzunehmen unter besonderer Berücksichtigung der Verträglichkeit, dem dauerhaften Verschluss und damit dem Auftreten von Re-Ereignissen.

Desweiteren sollte

(2.) die Anwendung des interventionellen PFO-Verschlusses unter klinischen Aspekten wie Praktikabilität, Krankenhausaufenthalt und Komplikationen im Langzeittest beleuchtet werden.

Die erhobenen Daten sollen mit verschiedenen pro- und retrospektiven Studien aus der internationalen Fachliteratur auf Ihre Gültigkeit und Übertragbarkeit verglichen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Schirmchenverschluss in Rostock

Seit den frühen Neunziger Jahren bekam der interventionelle Vorhofseptumdefekt-Verschluss eine zunehmende klinische Bedeutung.

Im Universitätsklinikum der Hansestadt Rostock wurden bereits im März 2001 die ersten Patienten mit einem Schirmchenverschluss therapiert. Sie waren durch paradoxe thrombembolische Ereignisse auffällig geworden. Von Beginn an konnte diese Methode an den 2 vorhandenen Kathetermessplätzen durchgeführt werden und so erhielten im Jahr 2001 durch diese neue Therapie insgesamt 21 Patienten (18 x PFO, 3 x ASD) einen perkutanen Schirmchenverschluss.

3.2 Verwendete Schirmchentypen

An der Universität Rostock wurden insgesamt 6 Implantate von 3 verschiedenen Herstellern verwendet.

3.2.1 Amplatzer PFO Occluder 25

AGA Medical, Minneapolis, Minn., US; Diameter 25

Der Amplatzer® PFO Occluder 25 besteht aus 2 Schirmchen, die über einen flexiblen Steg von 3 mm Durchmesser und 8 mm Länge miteinander verbunden sind. Beide Schirme sind unterschiedlich groß, wobei der rechtsatriale Anteil einen Durchmesser von 25 mm und der Linksatriale einen Durchmesser von 17 mm aufweist. Zusätzlich ermöglicht der flexible Verbindungssteg eine individuelle Beweglichkeit eines jeden Schirmchens gegenüber dem Anderen. Dies bietet eine optimale Stellung der Schirmchen zueinander auch wenn der Durchtrittskanal schräg verläuft. Das Grundgerüst eines jeden Occluders besteht aus einem Nitinol-Gestell, welches mit Polyester aufgefüllt ist. Das Nitinol dient der Formstabilität des Implantats. Das Polyester-Füllmaterial und

die leichte Verkipfung der beiden Schirme gegeneinander mit daraus folgendem guten Kontakt zur Atriumwand begünstigen eine schnelle Endothelialisierung und senken die Gefahr eines Restshunts [94, 95]. Limitationen für den Einsatz des Amplatzer PFO Occluders sind große ausgedehnte Defekte, die eines operativen Eingriffs bedürfen und eine Nickel-Allergie.

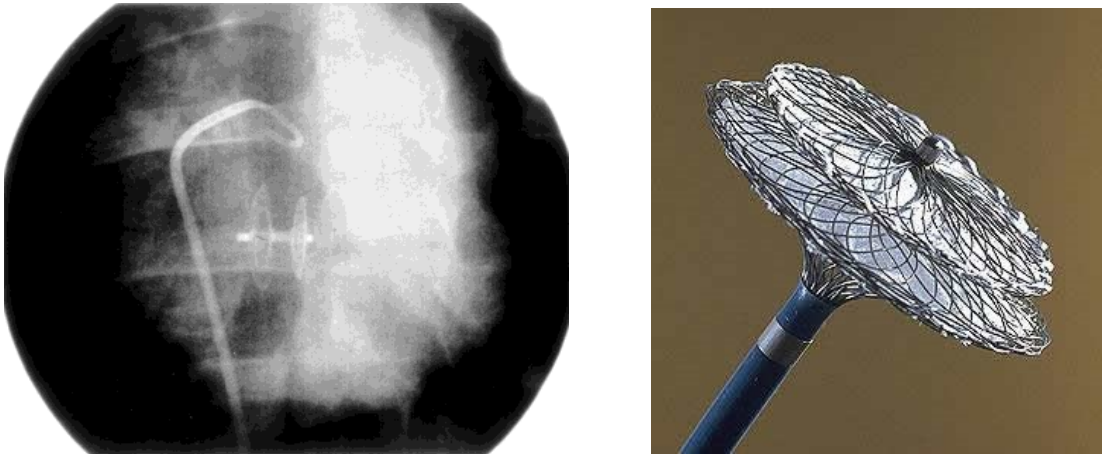


Abbildung 4 und 5: Amplatzer PFO Occluder in Durchleuchtung (4) und als Modell-Darstellung (5)

[94, 96]

3.2.2 Amplatzer ASD Occluder 20 und 24

AGA Medical, Minneapolis, Minn., US; Diameter 20 und 24 mm

Der Amplatzer® ASD Occluder 20 und Amplatzer® ASD Occluder 24 bestehen wie der PFO Occluder aus 2 unterschiedlich großen Schirmchen. Der linksatriale Anteil hat einen Durchmesser von 34 bzw. 38 mm und der Rechtsatriale von 28 bzw. 32 mm. Die Zahlen 20 und 24 geben den Durchmesser des Verbindungsstegs in Millimeter an. Dieser Verbindungssteg ist im Gegensatz zum Amplatzer PFO Occluder nicht flexibel, sondern steif. Das Nitinol-Grundgerüst und der Polyester-Überzug sind dem des Amplatzer PFO Occluders äquivalent [97].

Bereits 1997 wurde dieses Implantat zunächst an Schweinen und im gleichen Jahr erfolgreich an 30 Kindern mit einem ASD getestet [98, 99].

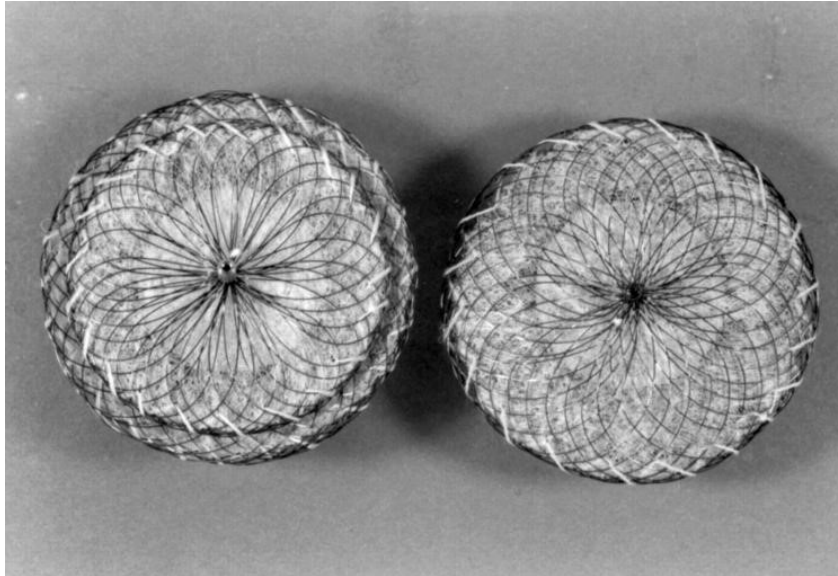


Abbildung 6: Amplatzer ASD Occluder

[100]

3.2.3 CardioSeal STARFlex 33

NMT medical, Boston Mass.,US; Diameter 23, 28 and 33 mm

Das STARFlex-System ist eine Weiterentwicklung des CardioSeal Verschlusssystems, welches aus 2 Schirmchen besteht, die über einen Steg miteinander verbunden sind. Verbindungsfedern aus Nitinol, die vom Steg zu den Schirmchen ziehen, begünstigen eine optimale Positionierung des Verschlusssystems im Defekt und verhindern auch gleichzeitig, dass das PFO übermäßig durch den Steg vergrößert wird. Zusätzlich besitzt der STARFlex das sogenannte FLDS (front loading delivery system) mit welchem erstmals die Verwendung einer kleinen 10F-Schleuse anstelle einer 11F-Schleuse zur Implantation des Occluders möglich war [101].

Das Ursprungsmodell des CardioSeal – und später des STARFlex-Verschlusssystems war das 1989 erschienene Clamshell – welches bereits mit 2 Schirmchen (linksatrial und rechtsatrial) ausgestattet war. Allerdings fielen dieses Modell und der CardioSeal durch eine erhöhte Komplikationsrate (Thrombosierung des Implantats, Fraktur des Verbindungsstegs) auf, weshalb die Weiterentwicklung zum STARFlex erfolgte [102].

Dieser wurde 1999 auf den Markt gebracht.

Trotz der Veränderungen weist dieses Implantat insbesondere bei den Defekten mit großen Durchmessern eine erhöhte Thrombosierungsrate und vermehrte Frakturen der Verbindungsfedern auf, weshalb Tobis et al. als Resultat einer Studie aus dem Texas Childrens Hospital von der Verwendung des STARFlex - mit Hinweis auf risikoärmere Alternativprodukte - abrieten [103].

Der Occluder ist seit 2011 nach dem Konkurs von NMT Medical nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

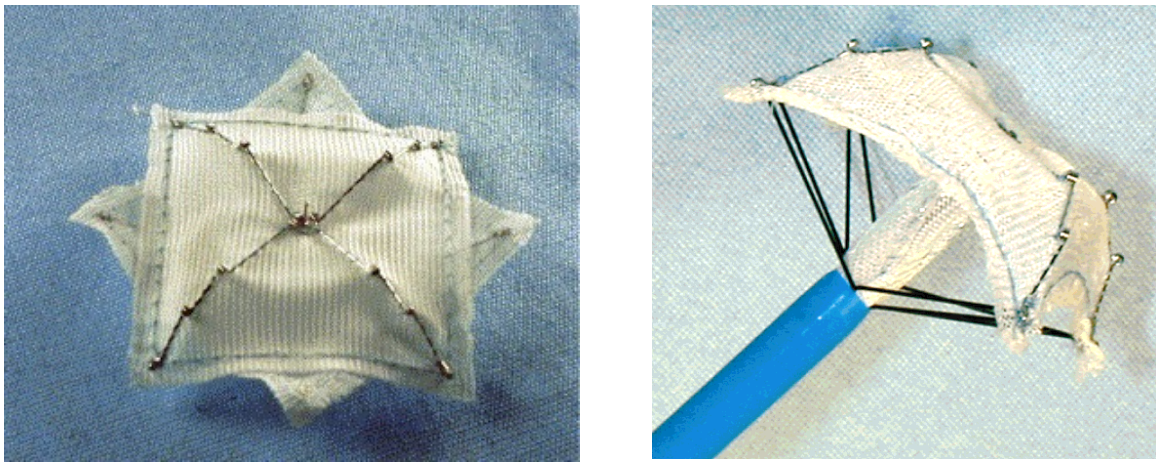


Abbildung 7 und 8: CardioSeal STARFlex entfaltet (7) und zur Hälfte geöffnet (8) [101]

3.2.4 Helex Occluder 20 und 30 mm

GOREMedical Flagstaff, Arizona, US; Diameter: 15, 20, 25, 30 and 35 mm

Der Helex Occluder erhielt im Juli 1999 nach 4-jähriger Entwicklung die Zulassung für die Verwendung am Menschen. Das Grundgerüst ist wie bei den anderen Occludern aus Nitinol gefertigt. Diese Nickel-Titan-Legierung gehört zu den sogenannten „Formgedächtnis-Metallen“, welche auch nach starker Veränderung der vorgegebenen Struktur – zum Beispiel während der Komprimierung in einem Implantationskatheter – wieder zur originalen Form zurückfinden.

Der Rahmen besteht aus 2 gegenüberliegenden gleich großen Schirmchen, welche unter Durchleuchtung als 3 Ösen zu erkennen sind. Diese Ösen dienen der Orientierung und sollen die Platzierung des Occluders vereinfachen. Ein Überzug des Nitinol-Gerüsts mit einer ePTFE-Membran (expanded

polytetrafluoroethylene) verhindert den direkten Kontakt des Metalls mit dem vorbeifließenden Blut und damit eine Thrombosierung des Implantats. Gleichzeitig soll diese von Gore entwickelte Membran die Einwanderung von Myokardzellen begünstigen und außerdem die Endothelialisierung des Implantats erleichtern. Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass der Helex Occluder auch nach der Implantation und Freisetzung mittels einer „Sicherheitsleine“ wieder entfernt werden kann [104, 105].

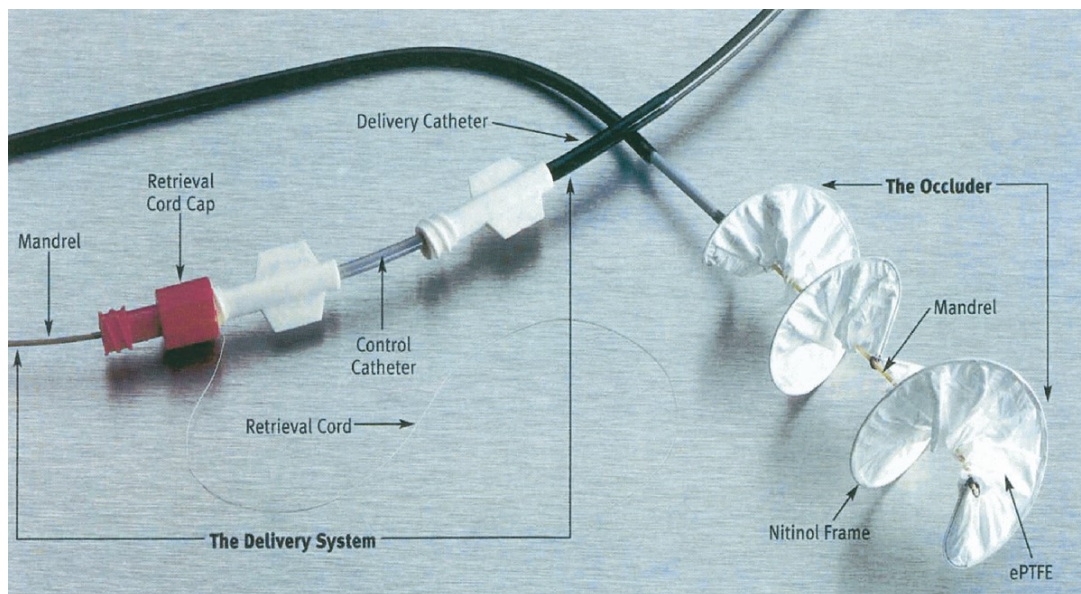


Abbildung 9: Helex Occluder und Implantationsset

[106]

3.3 Patientenkollektiv und Verarbeitung der Daten

In Rostock erhielten vom März 2001 bis zum März 2009 insgesamt 118 Patienten nach dem Auftreten eines paradox embolischen Geschehens einen interventionellen Verschluss eines PFO/ASD Typ II. Einschlusskriterium für das Patientenkollektiv war der Nachweis von mindestens einer stattgefundenen paradoxen Embolie bei Vorliegen eines PFO oder ASD Typ II. Ein Alter von weniger als 18 Jahren, andere Gründe für eine cerebrale Embolie wie Herzrhythmusstörungen, Gefäßwandveränderungen im Bereich der hirnversorgenden Gefäße, intrakardiale Thromben sowie das Vorhandensein einer Thrombophilie wurden als Ausschlusskriterium gewertet.

Als erstes erfolgte die Durchsicht der Katheterlabor-Dokumentationsbücher zur Erfassung der Patienten mit erfolgtem oder versuchtem interventionellem PFO/ASD Typ II-Verschluss. Danach wurden die dazugehörigen Patientenakten im Archiv herausgesucht, mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens in Hinblick auf u. a. Anamnese, Aufenthaltsdauer, Komplikationen des Eingriffs und Risikofaktoren ausgewertet. Mittels Microsoft Office Excel 2003 wurden die Daten in Tabellenform gebracht. Anschließend erfolgte die Kontaktaufnahme mit dem jeweils behandelnden Hausarzt oder Kardiologen. Diese erhielten einen Fragebogen inklusive frankiertem Antwortumschlag zum weiteren gesundheitlichen Werdegang sowie nachfolgenden Untersuchungen des Patienten. Sofern der Patient den Hausarzt gewechselt hatte oder keine Rückantwort erfolgte, wurde telefonisch mit dem jeweiligen Patienten Kontakt aufgenommen und in einem Interview die relevanten Fragen beantwortet.

Eine statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 16.0 für Windows. Hierbei wurde die deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts zur Zusammenfassung der erhobenen Daten angewandt.

Die zufallskritische Beurteilung der Ergebnisse wurde mittels Chi-Quadrat-Vierfelder-Test (Prüfung der Unabhängigkeit zweier klassierter quantitativer Merkmale) durchgeführt.

Die schriftliche Fixierung der Ergebnisse sowie die dazugehörigen Diagramme wurden mit dem Programm Microsoft Office Word 2003 erstellt.

Die Erstellung des Quellenverzeichnisses erfolgte unter Zuhilfenahme des EndNote-Programms in der Online-Variante. (www.myendnoteweb.com)

3.4 Voruntersuchungen

Um der Ursache des Emboliegeschehens auf den Grund zu gehen, erfolgte bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine paradoxe Embolie eine transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel. Hier wurden auch die

anatomischen Voraussetzungen für eine sichere Implantation, wie zum Beispiel ein ausreichender Randsaum, festgestellt.

In Verbindung mit positiven Thrombosezeichen – D-Dimere erhöht plus sonographischer Nachweis einer Thrombose – und einem positiven TEE-Befund (Nachweis von Kontrastmittelübertritt vom rechten in den linken Vorhof unter Valsalvamanöver) wurde ein Vorhofseptumdefekt mit Durchtritt von thrombotischem Material als Ursache der intra- oder extracerebralen Embolie angenommen.

Zusätzlich erfolgte der Ausschluss anderer Ursachen für systemische Embolien wie zum Beispiel Vorhofflimmern, Klappenveränderungen und Thrombophilien. Hierbei wurden insbesondere eine Faktor-V-Leiden-Mutation, ein Protein-C-Mangel, ein Protein-S-Mangel, Morbus Fabry und das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern als Ursache der Thrombusbildung ausgeschlossen.

Nach Indikationsstellung zum interventionellem Verschluss wurde die stationäre Einweisung der Patienten in die Abteilung für Kardiologie am Universitätsklinikum Rostock angeregt. Hier erfolgte im Rahmen der Aufnahmeuntersuchungen die Erhebung der Anamnese mit Risikofaktoren, Vorerkrankungen und aktueller Medikation, ein 12-Kanal-EKG wurde geschrieben und eine Blutuntersuchung durchgeführt.

3.5 Eingriff und Implantationstechnik

Nach Abschluss der Voruntersuchungen wurde die Implantation des Occluders im Katheterlabor vorgenommen. Dies soll am Beispiel des Amplatzer PFO Occluders 25 erläutert werden, da dieser in Rostock am häufigsten verwendet wurde. Das Vorgehen ist bei anderen Devices grundsätzlich ähnlich, weicht aber je nach Hersteller etwas ab. Das Implantations-Set bestand aus dem Amplatzer PFO Occluder, der dazugehörigen 9 French-Schleuse, einem Pusher-Draht zum Manövrieren des Devices, der TorqVue-Einheit inklusive eines Obturators und einem passenden Y-Verbindungsstück. Der Patient erhielt periinterventionell eine Antibiotikaphylaxe mit 1g Amoxicillin p.o. (unmittelbar

vor dem Eingriff sowie 6 und 12 Stunden hinterher). Desweiteren wurden nach Schaffung eines venösen Zugangs 5000 IE Heparin injiziert. Anschließend wurde unter Lokalanästhesie die Femoralvene punktiert, eine 6 French-Schleuse eingelegt und ein 6F-Multi-Purpose-Katheter eingebracht. Dieser wurde über die untere Hohlvene, den rechten Vorhof und unter Passage des PFOs in den linken Vorhof bis in die obere linke Lungenvene vorgeschoben. Zumeist gelang dies ohne Probleme. Lediglich bei anatomischen Besonderheiten wurde zur Sondierung des PFOs z.B. der Führungsdraht etwas modifiziert. Desweiteren war eine intraatriale Kontrastmittelinjektion angebracht, um zusätzliche Details zur Beschaffenheit des PFO zu erlangen. Nach erfolgreicher Lagekontrolle erfolgte der Austausch des Multi-Purpose Katheters gegen einen 0,035 inch starken Führungsdraht der Firma Amplatzer. Die 6F-Schleuse wurde dann über den Führungsdraht gegen das 9F-Modell mit Dilator von Amplatzer ausgetauscht. Die Schleusenspitze kam in der linken oberen Lungenvene zu liegen. Anschließend wurde das Device auf den Pusher-Draht geschraubt und in einem Wasserbad über das Y-Stück in die 9 French-Schleuse manövriert. Anhaftende Luftbläschen konnten so erkannt und nötigenfalls entfernt werden. Der PFO-Occluder wurde dann bis zur Schleusenspitze vorgeschoben. Dabei war darauf zu achten, dass sich keine Luft im System befindet oder eingebracht wird. Die korrekte Lage des Systems ließ sich durch Fluoroskopie und die simultan laufende TEE-Untersuchung bestätigen. Durch langsames Zurückziehen der Schleuse über den Steuerdraht wurde der linksatriale Anteil des Schirms gelöst, sodass das Device im linken Vorhof seine Form entfalten konnte. Nun wurde durch kontinuierliche Retraktion des gesamten Systems (Schleuse und Steuerdraht) der linksatriale Schirm an das Septum angelagert. Eine erfolgreiche Positionierung ließ sich mit TEE und der Angiographie nachweisen. Nachfolgend erfolgte die Freigabe des rechten Schirmchens durch weiteren Rückzug der Schleuse. Ein aktives Entgegenschieben des Steuerdrahtes stellte die direkte Anlagerung an das rechtsatriale Septum sicher. Zur weiteren Lagekontrolle und letztlich auch der Verifizierung eines suffizienten Verschlusses diente die kontinuierlich laufende TEE-Untersuchung sowie die Fluoroskopie. Den festen Sitz des nun komplett

entfalteten Devices konnte man durch sanftes Rütteln am Pusher-Draht sowie eine Kontrastmittel-Injektion sicherstellen. Anschließend erfolgte durch Lösen der Schraubverbindung zwischen Steuerdraht und rechtem Schirmchen die komplette Freigabe des Verschlusssystems. Bis zu diesem Punkt konnten alle vorangegangenen Schritte rückgängig gemacht und ggf. eine Neupositionierung des Systems vorgenommen werden. Im Rahmen der Implantation war darauf zu achten, dass keine umliegenden Strukturen wie Herzklappen und Lungenvenen komprimiert oder verdeckt wurden. Desweiteren wurden im Rahmen der Untersuchung die Drücke im rechten Ventrikel, den beiden Vorhöfen sowie der Pulmonalarterie gemessen. Zum Abschluss der Untersuchung erfolgte nach Freigabe des Devices eine abschließende Lagekontrolle und Beurteilung in LAO 30 Grad Sicht mittels intraatrialer KM-Injektion sowie Ultraschalldokumentation.

Nach Entfernung der 9F-Schleuse wurde ein Verband für die Dauer von für 4 Stunden angelegt, der Druck in der V. femoralis übersteigt selten 10 mmHg, daher war eine stärkere Nachblutung nicht zu erwarten.

Die Patienten erhielten für 6 Monate nach dem Eingriff eine kombinierte Blutverdünnung mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel (jeweils 1x1/d), wobei präinterventionell eine loading dose von 300 mg Clopidogrel verabreicht wurde. Eine Endokarditisprophylaxe für 6 Monate wurde den Patienten empfohlen.

3.6 Nachuntersuchungen und Follow-Up

Am Tag nach der Implantation wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um den korrekten Sitz des Occluders und die regelrechte Klappenfunktionalität zu überprüfen. Außerdem konnte so ein – durch den Eingriff entstandener - Perikarderguss ausgeschlossen werden.

Bei unauffälligem Verlauf und regelrechtem Echobefund erfolgte die Entlassung des Patienten am Tag nach dem Eingriff.

Für die weitere Überwachung der Patienten wurden TEE-Kontrollen im Universitätsklinikum Rostock für den 1., 3. und 6. Monat nach der Implantation vereinbart. Mit zunehmender Erfahrung auf dem Gebiet des perkutanen

Schirmchenverschluss wurde die Anzahl der Kontrolluntersuchungen reduziert. Die weitere Behandlung und Kontrolle der Patienten erfolgte dann im ambulanten Bereich durch den Kardiologen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum vom 28.3.2001 bis zum 27.03.2009 erhielten insgesamt 118 Patienten nach einer oder mehreren stattgehabten paradoxen Embolien im Herzkatheterlabor der Universitätsmedizin Rostock einen interventionellen Schirmchenverschluss.

62 Patienten waren männlichen und 56 weiblichen Geschlechts. Als Passagemöglichkeit für die paradoxe Embolie konnte bei insgesamt 97 % der Patienten ein persistierendes Foramen ovale nachgewiesen werden. 3 % hatten einen Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp. Von den 115 PFO-Patienten hatten 15 zusätzlich ein Vorhofseptumaneurysma. Beim Großteil der Patienten konnte im Rahmen der klinischen Untersuchung ein PFO Grad 3 nachgewiesen werden. Lediglich 9 Teilnehmer wiesen ein PFO Grad 2 oder 1 auf.

Ein Grad 3-Befund ist gleichzusetzen mit einem schweren Shunt, bei einer TEE-Untersuchung mit Kontrastmittel können nach Valsalva-Manöver auf einem Standbild mehr als 20 KM-Bläschen im linken Atrium nachgewiesen werden. Bei einem PFO Grad 2 sind es 6 – 20 Bläschen und bei einem Grad 1 bis zu 5 Bläschen. (vgl. 2.4.4, Größeneinteilung eines PFO)

Etwa 1/5 aller Patienten hatte vor dem embolischen Ereignis bereits eine Medikation mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Phenprocoumon.

Trotz dieser medikamentösen Blutverdünnung war es zum Auftreten eines thrombotischen Gerinnsels mit nachfolgend paradoxer Embolie gekommen.

(s. Tabelle 2)

Ergebnisse

		Anzahl n	Prozent
Patienten		118	100
Geschlecht	Weiblich	56	47
	Männlich	62	53
Vorhofseptum-Anatomie	PFO	115	97
	davon mit Vorhofseptumaneurysma	15	
	PFO Grad 1	1	
	PFO Grad 2	8	
	PFO Grad 3	106	
	ASD II	3	3
Medikation vor Auftreten des embolischen Ereignis	Keine Antikoagulation	93	79
	ASS® 100 mg (1x1/d)	20	16
	Plavix® 75 mg (1x1/d)	2	2
	Falithrom® (Ziel-INR 2-3)	3	3

Tabelle 2: Patientencharakteristika

4.1.1 Alter zum Verschlusszeitpunkt

Alter	Weiblich	Männlich	Summe	Prozent
20-29	4	5	9	8
30-39	10	7	17	14
40-49	19	19	38	32
50-59	7	11	18	15
60-69	12	18	30	25
70-79	4	2	6	6
	56	62	118	100

Tabelle 3: Altersverteilung zum Verschlusszeitpunkt

Die jüngste Patientin erhielt mit 20 Jahren und der jüngste Patient mit 24 Jahren einen interventionellen Schirmchenverschluss. Der älteste Patient war zum

Zeitpunkt des minimalinvasiven Eingriffs 73 Jahre, die älteste Patientin 74 Jahre alt.

Das mittlere Alter des gesamten Patientenkollektivs betrug 50 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,7 Jahren. (s. Tabelle 3)

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden im Rahmen des vorgefertigten Fragebogens erfasst: das metabolische Syndrom mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Dislipidämie sowie Übergewicht. Zusätzlich wurden noch der Nikotinabusus, eine Thrombophilie und die Einnahme oraler Verhütungsmittel protokolliert.

Risikofaktor / Alter	Rauchen	Diabetes Mellitus	arterielle Hypertonie	Adipositas (BMI größer 25kg/m ²)	Hypercho- lesterinämie	Orale Kontra- zeptiva
20-29	3	0	1	1	0	0
30-39	11	0	3	6	4	1
40-49	14	4	15	23	17	3
50-59	6	2	11	12	12	0
60-69	6	1	19	21	15	0
70-79	1	2	7	5	4	0
Gesamt	41	9	56	69	52	4
Prozent	35	8	48	58	44	3

Tabelle 4: Verteilung der Risikofaktoren auf die Altersklassen

Es konnte bei 85 % aller Patienten wenigstens ein kardiovaskulärer Risikofaktor für das Entstehen einer Thrombose nachgewiesen werden. Im Durchschnitt hatte jeder Patient 2 Risikofaktoren, wobei die Fettleibigkeit (BMI > 25 kg/m²) am häufigsten nachzuweisen war. Im Rahmen der Thrombophilie-Diagnostik konnte bei keinem der Patienten ein Protein-C -, -S - oder ATIII - Mangel nachgewiesen werden, noch waren Antiphospholipid-Antikörper im Labor auffällig. Lediglich bei 17 der 118 untersuchten Patienten (10 weiblich, 7

männlich) war keiner der oben genannten kardiovaskulären Risikofaktoren nachweisbar.

4.2 Verschluss auslösendes Ereignis

Insgesamt 33 Patienten hatten vor dem Verschluss-auslösenden Ereignis bereits thrombembolische Vorfälle. Davon waren 18 mit einer und 15 mit mehr als einer embolischen Auffälligkeit festzustellen. Meistenteils sind diese Ereignisse transitorisch ischämische Attacken gewesen. Aber auch bei 15 Probanden war ein Apoplex mit neurologischen Residuen bereits vor dem Verschluss-auslösenden Ereignis aufgetreten. Lediglich 3 Patienten hatten extracranielle Embolien vorher geboten und bei 2 Patienten waren per Zufallsbefund im Rahmen der Bildgebung multiple ischämische Läsionen im Mediastromgebiet ohne entsprechende Klinik festgestellt worden.

Als Verschluss-auslösendes thrombembolisches Ereignis konnte bei 61 Patienten ein manifester Apoplex nachgewiesen werden. Bei 55 Probanden waren eine TIA oder ein PRIND mit vollständigem Rückgang der neurologischen Ausfälle als Ausgangspunkt für den Schirmchenverschluss feststellbar. Bei nur 2 Patienten konnte eine extracranielle Embolie (1x A.temporalis, 1x A.renalis) als Grund für die PFO-Diagnostik mit folgendem Verschluss gefunden werden. (s. Abbildung 10)

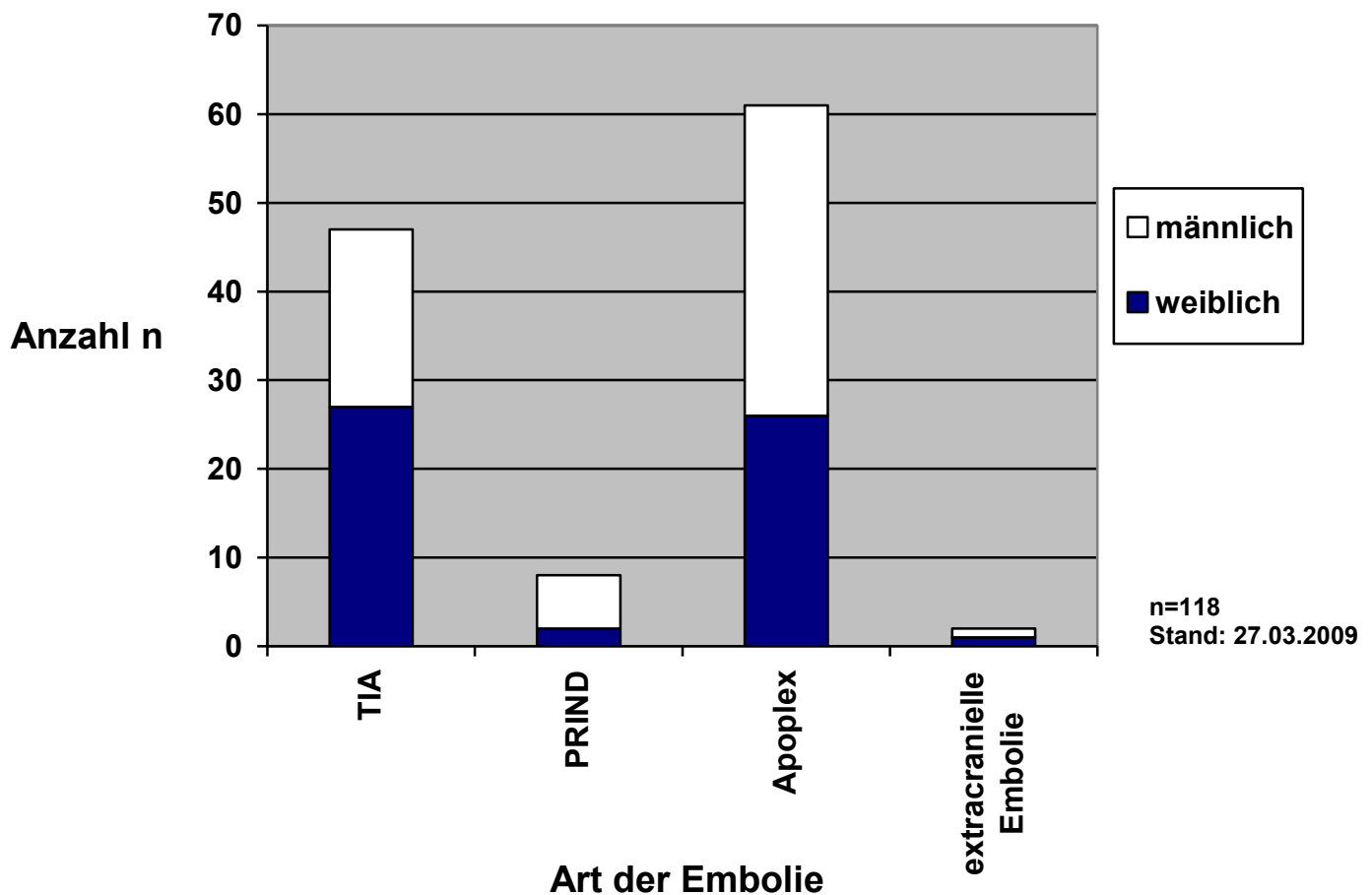


Abbildung 10: Verschluss auslösendes Ereignis

4.3 Zeitraum vom Index-Ereignis bis zum Verschluss

Die Zeit vom Index-Ereignis bis zur kathetergestützten Implantation des Device beinhaltet die Therapie der Embolie, die Diagnostik und Ursachenforschung und ist letzten Endes auch von der Kapazität des Katheterlabors abhängig. Mehr als 50 % (n=60) der Patienten konnten am Universitätsklinikum der Hansestadt Rostock schon innerhalb der ersten 3 Monate nach dem thrombembolischen Ereignis mit einem Verschluss-Device ausgestattet werden. Bereits nach 4 Monaten hatten mehr als 2/3 aller Patienten einen erfolgreichen Schirmchenverschluss erhalten. Der längste Zeitraum zwischen Embolie und Implantation betrug 200 Monate. Die Patientin hatte bereits im Jahr 1986 einen Apoplex erlitten und gehörte zu den ersten

Patienten überhaupt, die in Rostock einen kathetergestützten PFO-Verschluss erhalten haben. (s. Abbildung 11)

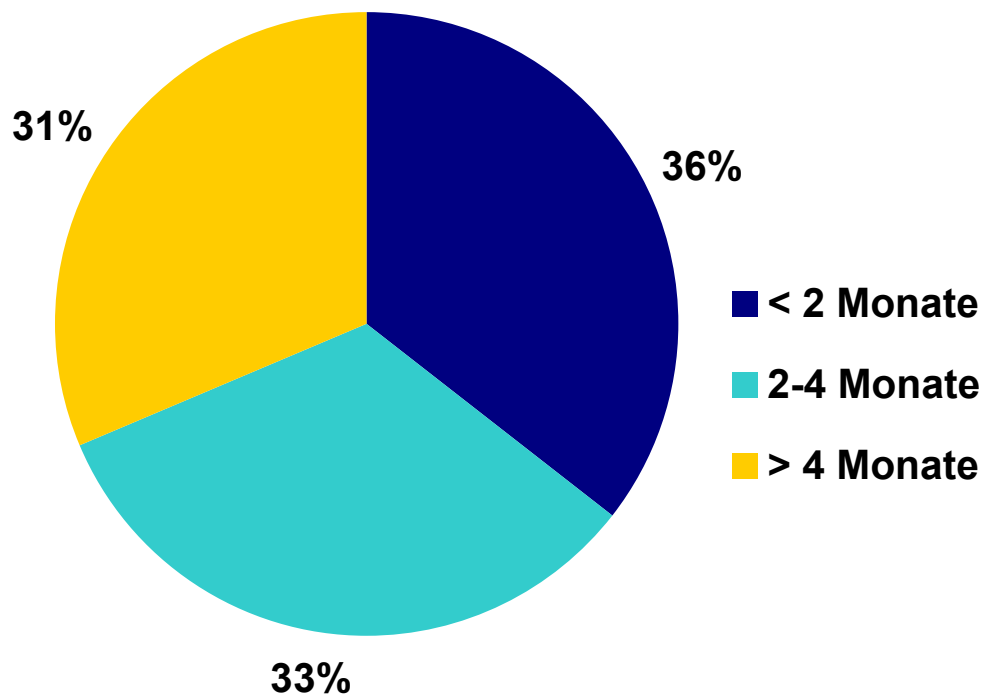


Abbildung 11: Zeitintervall von paradoxer Embolie bis zur Device-Implantation

4.4 Verschlussdatum

Vom Jahr 2001 an wurden in Rostock bis zum März 2009 insgesamt 118 PFO-Verschlussysteme nach paradoxer Embolie implantiert. Im Durchschnitt waren es 13,1 Verschlüsse pro Jahr mit einem Maximum von 24 Interventionen im Jahr 2007 und einem Minimum von 7 Eingriffen im Jahr 2006. (s. Abbildung 12)

Die im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen statistischen Erhebungen für durchgeführte Eingriffe endeten im März 2009, sodass bezüglich dieses Jahres keine abschließende Beurteilung gegeben werden konnte.

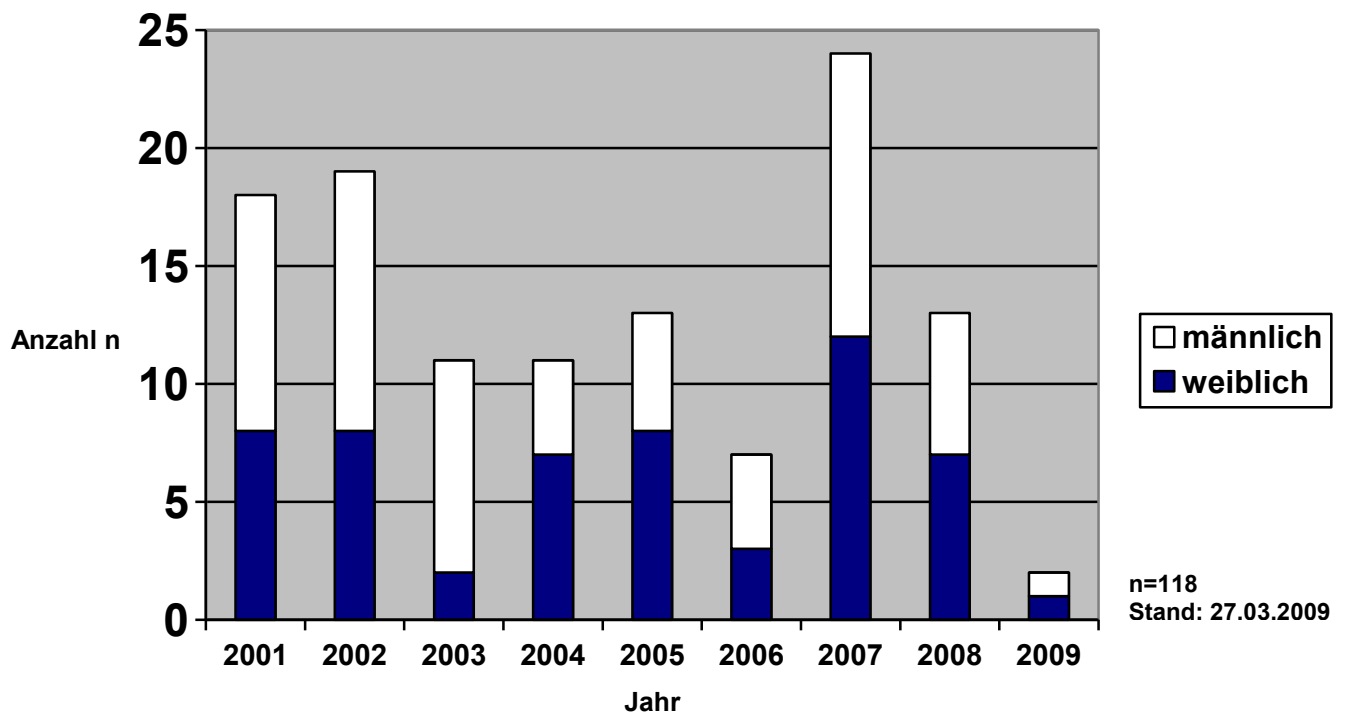


Abbildung 12: Verteilung der Interventionen nach Jahr und Geschlecht

4.5 Verwendete Devices

Bei den im Rostocker Herzkatheterlabor verwendeten Verschlusssystemen handelte es sich vornehmlich um Modelle der Firma AGA Medical Corporation. Gut 90 % der Interventionen wurden mit dem Amplatzer PFO Occluder 25 mm durchgeführt. Ebenfalls vom gleichen Hersteller sind der Amplatzer ASD Occluder 20 und 24 mm.

Die von den Firmen W.L. Gore & Associates Incorporation und NMT Medical Corporation gefertigten Systeme Helex Occluder 20 und 30 mm sowie das CardioSEAL-Device wurden bei lediglich insgesamt 6 Patienten eingesetzt.

(s. Tabelle 5)

Name	Anzahl	Prozent
Amplatzer PFO Occluder 25 mm	105	88
Amplatzer ASD Occluder 20 mm	2	2
Amplatzer ASD Occluder 24 mm	5	4
Helex Occluder 20 mm	2	2
Helex Occluder 30 mm	1	1
CardioSeal STARFlex 33 mm	3	3

Tabelle 5: Verteilung der verwendeten Verschlussysteme

4.6 Interventionsbedingte Komplikationen

Im Rahmen der Implantation und dem anschließenden stationären Aufenthalt kam es zu verschiedenen Komplikationen, die durch den Eingriff hervorgerufen wurden und weitere therapeutische Maßnahmen nach sich zogen. Kein Patient verstarb im Zuge des Schirmchenverschlusses oder im Anschluss an den Eingriff.

Während der Intervention wurde bei 2 Patienten die Thrombosierung des Verschlussystems beobachtet. Nach Zurückziehen des Occluders und Entfernung des Thrombus (1x Steg, 1x Schirm) gelang der jeweils zweite Versuch problemlos. Bei einer Patientin kam es zu einer Hb-wirksamen Blutung und Aneurysma-Bildung in der Leiste. Eine chirurgische Therapie zur Hämatom-Entlastung war erforderlich. Anschließend war die Patientin beschwerdefrei. (s. Tabelle 6)

	während des Eingriffs	bis 24 Stunden nach Eingriff
Hirnschlag (TIA, PRIND, Apoplex)	0	0
Gefährliche Arrhythmien	0	0
Tod	0	0
Thrombusbildung auf dem Device	2	0
Hb-wirksame Nachblutung an Punktionsstelle	0	1
Vorhofflimmern	0	1
Perikardtamponade	0	1
Gesamt	2	3

Tabelle 6: Peri- und postinterventionelle Komplikationen

Bei einem Patienten wurde in der Echokontrolle 24 Stunden nach dem Eingriff ein Perikarderguss festgestellt. Dieser war unter medikamentöser Behandlung gut rückläufig, die Entlassung in die Häuslichkeit erfolgte 6 Tage nach dem Eingriff.

Ein Patient war postinterventionell mit einem Vorhofflimmern und vorig dokumentiertem Sinusrhythmus auffällig geworden. Nach Ausgleich des Elektrolythaushaltes (Kaliumsubstitution) sowie unter antiarrhythmischer Medikation ließ sich eine Re-Konversion in den Sinusrhythmus erzielen.

4.7 Aufenthaltsdauer

Mehr als 2/3 aller Patienten konnten bereits nach 3 Tagen Krankenhausaufenthalt das Klinikum wieder verlassen. Lediglich ein geringer Anteil musste länger als 6 Tage im Krankenhaus bleiben. (s. Abbildung 13)

Als Ursachen für den verlängerten Aufenthalt ließen sich unter anderem die Verschiebung der Intervention auf Grund einer Metformin-Einnahme (1x) oder auch die chirurgische Versorgung nach Leistenblutung (1x) ermitteln.

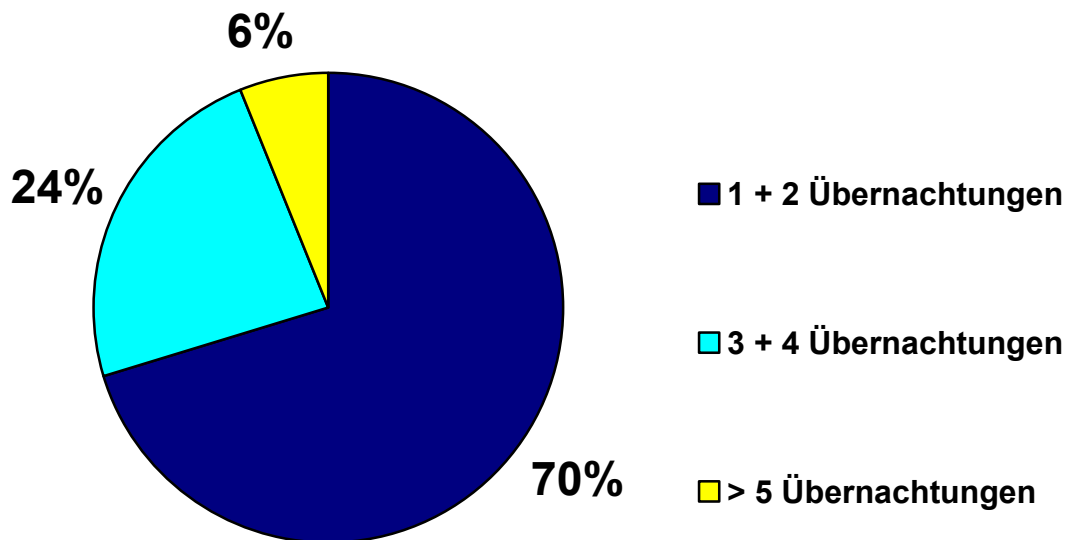


Abbildung 13: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von Aufnahme bis zur Entlassung
(in Übernachtungen gerechnet)

4.8 Verschlussraten nach Deviceimplantation

Vor dem minimalinvasiven Schirmchenverschluss war bei allen Patienten unter Valsalva-Manöver ein deutlicher Rechts-Links-Shunt nachweisbar.

Die während der Implantation durchgeführte TEE-Untersuchung konnte direkt nach Implantation des Device einen erfolgreichen Verschluss bei 110 der 118 Patienten nachweisen. Die technische Durchführung der Schirmchenimplantation gelang bei allen 118 Patienten.

In der Echokontrolle 24 Stunden nach dem Eingriff konnte bei 97 % der Probanden (n=115) kein Rechts-Links-Shunt mehr nachgewiesen werden. Alle

Occluder saßen in regelrechter Position. Bei 3 Patienten konnte ein PFO-Grad 1, 2 und 3 – jeweils 1 Mal – festgestellt werden.

3 bis 6 Monate nach erfolgreicher Implantation erfolgte eine erneute TEE-Untersuchung im Universitätsklinikum zur Rest-Shunt-Bestimmung. Hier zeigte sich ein kompletter Verschluss bei 116 Patienten. Bei einem Patienten ließ sich unter Valsalva-Manöver ein Rechts-Links-Shunt nachweisen, welcher auf Grund seiner sehr geringen Ausprägung lt. Untersuchungsprotokoll „nicht als Tor für Embolien in Frage kommt“.

Der Patient, der bereits in den Voruntersuchungen nach Implantation ein PFO-Grad 3 vorwies, hatte diesen Befund trotz Schirmchenimplantation und dokumentierter ordnungsgemäßer Device-Lage behalten.

In der letzten kardiologischen Kontrolle war bei 117 Patienten ein vollständiger Verschluss feststellbar. Bei einem Patienten war ein spontaner Links-Rechts-Shunt mit Shuntumkehr unter Valsalva in der Echokontrolle nachgewiesen worden. Dieser Patient hatte in den Voruntersuchungen immer einen kompletten Verschluss geboten. Der Proband mit dem PFO-Grad 3 – Befund in der 6 Monats-Kontrolle war dagegen im Rahmen der regelmäßigen kardiologischen Diagnostik unauffällig gewesen. (s. Abbildung 14)

Bei einem Patienten fiel im Rahmen der kardiologischen Kontroll-TEEs eine thrombotische Formation im linken Atrium auf, die keine Assoziation zum Occluder hatte, sondern von den Klappen ausging. Der Patient erlitt einen Endstrominfarkt im Bereich der A. cerebri media und erhielt anschließend einen operativen Klappenersatz.

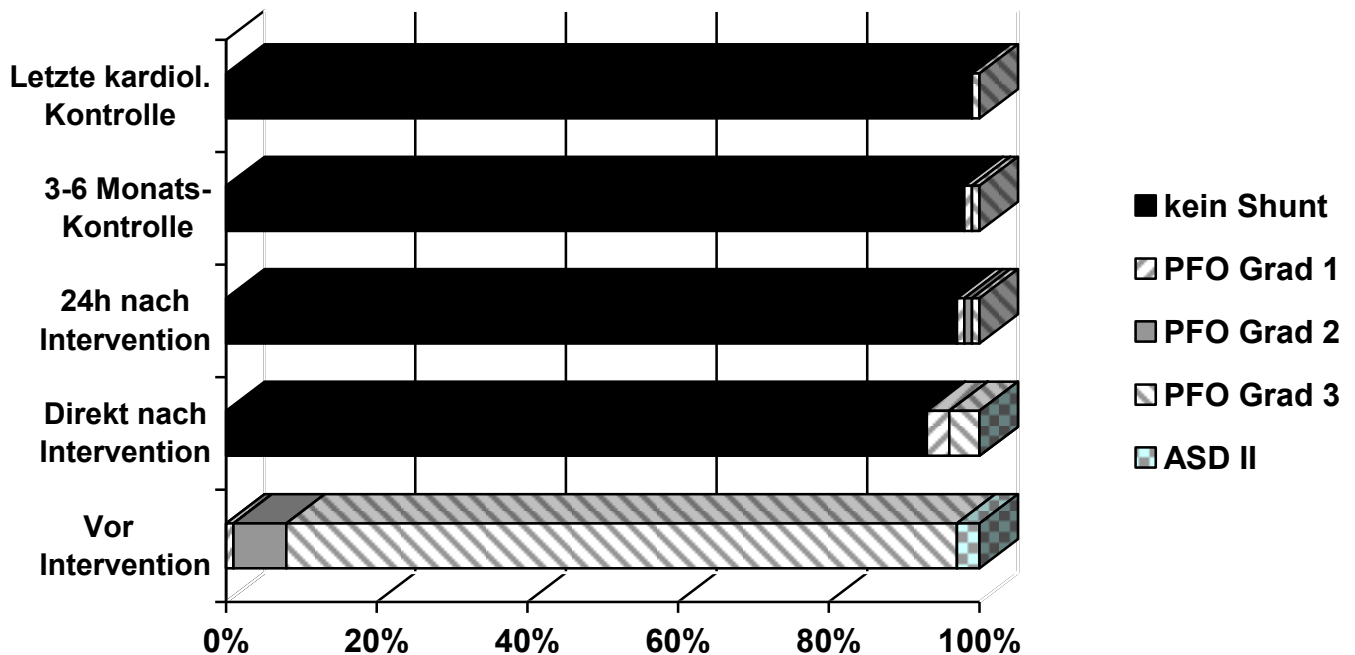


Abbildung 14: Verschlussraten und Shuntnachweis im Verlauf nach Implantation

4.8.1 Verbindung zwischen morphologischen Parametern und dem Auftreten von Restshunts

Postinterventionell war bei 8 Patienten ein Rechts-Links-Shunt nachweisbar. Alle Probanden hatten ein PFO Grad-3 und 6 von ihnen wurden mit einem Amplatzer PFO Occluder 25 mm versorgt. Eine Patientin hatte zusätzlich ein Vorhofseptumaneurysma. Die gleiche Patientin wurde mit einem CardioSEAL STARflex-System versorgt. Bei ihr ließ sich in der 24-Stunden-Kontrolle kein Shunt mehr nachweisen. Der Patient, der bis zur 6-Monats-Kontrolle ein PFO Grad-3 und in anschließenden Kontrollen einen vollständigen Verschluss hatte, war weder durch ein Aneurysma oder einen technisch aufwändigen Eingriff aufgefallen. Auch beim Probanden mit dem neu aufgetretenen Shunt in der letzten kardiologischen Kontrolle (s.o.) hatte es im Rahmen der Intervention keine Schwierigkeiten wegen anatomischer Besonderheiten (Aneurysma,

Komplikationen) gegeben. Er hatte einen Amplatzer PFO Occluder 25 mm als Verschluss-Device erhalten.

4.8.2 Besonderheiten bei begleitendem atrialen Septum-Aneurysma

Insgesamt 15 Patienten (davon 9 weiblich) wiesen zusätzlich zum PFO ein Septumaneurysma auf. Von dieser Patientengruppe war knapp die Hälfte (n=7) bereits vor dem Index-Ereignis von mindestens einem oder mehr cerebralemboischen Vorfall betroffen. Nach Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt sich die Nullhypothese bestätigt, eine Häufung von embolischen Ereignissen war bei Patienten mit ASA im Vergleich mit der Patientengruppe ohne ASA nicht nachzuweisen.

Bei der Implantation der Occluder war auffällig, dass bei allseits vorhandenen PFO Grad 3-Befunden sowohl die kleinsten (Amplatzer ASD Occluder 20 mm, n=2/2) und auch die größten Verschlussdevices (CardioSEAL STARFlex 33 mm, n=2/3) bei den ASA eingesetzt wurden. Im Rahmen der peri- und postproceduralen Verläufe gab es keine Häufung von Komplikation oder Restshunts.

4.9 Follow-up

Im Zuge der Nachuntersuchungen konnten die Daten von 117 Patienten mit definitiv erfolgreichem Verschluss ausgewertet werden. 4 Probanden waren verstorben (1x Pancreas-Carcinom, 1x Lungenembolie, 1x SAB, 1x unbekannt) und wurden für die Follow-up-Betrachtungen bis zum Todeszeitpunkt mit in die Berechnungen eingeschlossen. Der Patient mit dem neu aufgetretenen Shunt wurde nicht mit in die Follow-up-Berechnungen einbezogen.

Es ergab sich für den Erfassungszeitraum von 2001 bis zum 01.08.2009 pro Patient ein mittlerer Betrachtungszeitraum von 54,9 Monaten bei einer Standardabweichung von 29,1 Monaten. Der kürzeste Betrachtungszeitraum betrug 4, der längste 100 Monate.

Ergebnisse

Insgesamt konnten Informationen über 6418 Monate nach erfolgter Schirmchenimplantation in die statistischen Erhebungen einbezogen werden. Dies entspricht etwa 535 betrachteten Patientenjahren. (s.Tabelle 7)

Mittelwert	54,9 Monate
Standardabweichung	± 29,1 Monate
Median	55 Monate
Standardfehler des Mittelwerts	2,7
Minimum	4 Monate
Maximum	100 Monate
Summe	6418 Monate (534,8 Jahre)

Tabelle 7: Follow-up-Ergebnisse nach Implantation 2001-2009

5 Diskussion

5.1 Der interventionelle Foramen ovale-Verschluss am Rostocker Universitätsklinikum

Das persistierende Foramen ovale tritt als Residuum des fetalen Kreislaufs bei etwa 25 % aller Menschen auf. Es spielt bei der Thrombuspassage vom venösen in das arterielle System und damit der Auslösung einer paradoxen Embolie eine herausragende Rolle.

Zur Sekundärprophylaxe derartiger Ereignisse gibt es neben der medikamentösen und der offen chirurgischen Therapie seit etwa 20 Jahren mit dem minimalinvasiven, kathetergestützten Schirmchenverschluss eine weitere therapeutische Option.

Erste vergleichende Untersuchungen zu dieser relativ neuen Therapiemöglichkeit deuten daraufhin, dass es sich hierbei um eine sichere und zufriedenstellende Alternative handelt [86, 90, 107].

Bei der Bewertung einer neuen Therapieform gegenüber einer bereits etablierten Variante sind vor allem die randomisierten kontrollierten Studien von Interesse. Hier sind die bereits abgeschlossene amerikanische CLOSURE I-Studie mit einer Fallzahl von 909 Patienten, die europäische Multicenter-Studie PC-Trial mit 414 Patienten und die RESPECT-Untersuchung mit 980 Probanden zu nennen [90-93].

Die Ergebnisse der CLOSURE I-Studie wurden im März 2012 im New England Journal of Medicine veröffentlicht und konnten keinen signifikanten Benefit des interventionellen PFO-Verschlusses zur Sekundärprophylaxe thrombembolischer Geschehen gegenüber der medikamentösen Therapie nachweisen.

Ein erneuter Apoplex trat bei 2,9 % der Verschluss-Gruppe (n= 447) und bei 3,1 % der Patienten mit medikamentöser Antikoagulation (n= 462) auf [90].

Allerdings war die Follow-up-Dauer dieser Studie mit 2 Jahren sehr kurz.

Weitere prospektive Langzeitbetrachtungen und – vergleiche werden in den nächsten Jahren folgen.

Seit dem Jahr 2001 wird an der Universität Rostock der interventionelle PFO-Verschluss angeboten.

5.2 Patientenkollektiv und Vorerkrankungen

Die im Rahmen der Dissertation ermittelten demographischen Daten für das Rostocker Patientenkollektiv gleichen den Ergebnissen anderer Single-Center- und auch Multi-Center-Studien. Das durchschnittliche Alter zum Verschlusszeitpunkt lag zwischen 43 und 50 Jahren. In der Verteilung auf männliche und weibliche Patienten gab es geringfügige Schwankungen. Jedoch war der Anteil eines Geschlechts am Gesamtkollektiv nie kleiner als 40 % [86, 108-110].

Von den 118 Patienten, die am Rostocker Universitätsklinikum einen Schirmchenverschluss bekamen, waren 47 %, also 56 Personen, weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre ($\pm 13,7$ Jahre).

Bei der Betrachtung der vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren in den Patientengruppen dominierten beim Rostocker Kollektiv vor allem die Adipositas mit rund 60 % Anteil und die arterielle Hypertonie mit rund 50 %. Ein Diabetes mellitus sowie eine Hypercholesterinämie waren ebenfalls bei einem Teil der Patienten auffällig geworden. Eine große Single-Center-Studie aus Frankfurt am Main mit 407 Patienten zum interventionellen Schirmchenverschluss nach paradoxer Embolie konnte bei rund einem Drittel der Teilnehmer einen arteriellen Hypertonus feststellen [109].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Bruch et al. in einer retrospektiven Studie zu dem gleichem Thema aus dem Jahr 2002. Zusätzlich werden noch die Risikofaktoren Rauchen (25 % am Gesamtkollektiv) und Hyperlipoproteinämie (54 % am Gesamtkollektiv) hervorgehoben [108].

Die ersten kontrollierten randomisierten Studien zum Thema PFO-Verschluss, CLOSURE I, RESPECT und PC-Trial, wiesen in Ihrem Patientenkollektiv ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil nach. Auch hier hatte etwa ein Viertel aller untersuchten Patienten vorher geraucht. In der CLOSURE I –

Untersuchung mit 909 Teilnehmern betrug der durchschnittliche BMI 26,6 kg/m², in Rostock war ein BMI von über 25 kg/m² bei 58% aller Patienten nachweisbar [90-92].

Alle Untersuchungen hatten gemeinsam, dass bei einem Großteil der Betroffenen bereits in jungen Jahren ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestanden.

Die Entstehung eines Thrombus mit nachfolgend paradoxer Embolie ist in der Mehrzahl der Fälle durch einen der oben genannten Faktoren begünstigt worden.

Im Rostocker Patientenkollektiv wiesen lediglich 17 Personen keinen kardiovaskulären Risikofaktor auf.

5.3 Defektgröße

Die vor dem Schirmchenverschluss per TEE ermittelte Defektgröße ergab bei rund 90 % der Rostocker Patienten ein PFO Grad 3. In 15 Fällen, entsprechend 12 %, war zusätzlich ein Vorhofseptumaneurysma nachweisbar. Ähnlich strukturierte Single-Center-Studien unter anderem aus Deutschland, China und den Vereinigten Staaten von Amerika verzeichnen bei etwa einem Drittel aller PFO-Patienten zusätzlich ein ASA [109-112].

Die Größeneinteilung des Defekts wurde in 2 Arbeiten nicht in Grad 1- 3 sondern unter Angabe des Defektdurchmessers in Millimeter vorgenommen [109, 111].

In der CLOSURE I-Studie, der RESPECT-Untersuchung und der PC-Trial, also den 3 randomisierten Studien mit insgesamt 2963 betrachteten Patienten, trat ein ASA zwischen 23 % – 36,6 % der Fälle - je nach Studie – auf [90-92].

Eine Untersuchung der Universität Mainz zum gleichen Thema aus dem Jahr 2009 mit 357 Patienten tätigt gar keine Aussage zur Größe des PFO, wohingegen in den großen Multi-Center-Studien, wie etwa ASA-PFO und RESPECT, das System der PFO- Graduierung – wie in Rostock gängig – verwendet wurde [92, 110, 113].

Im direkten Vergleich mit anderen Zentren und gleichen Untersuchungsmethoden weichen die Ergebnisse für einen ASA-Nachweis beim Rostocker Patientengut deutlich von anderen Studien ab. Möglicherweise ist die subjektive Einschätzung, die jeder Ultraschalluntersuchung mit zu Grunde liegt, eine Erklärung für diesen Unterschied.

5.4 Verschluss auslösendes Ereignis

Das initiale Ereignis, welches zur erweiterten Diagnostik und letztlich zur Indikationsstellung zum interventionellen PFO-Verschluss führte, war bei den Rostocker Patienten zu 98 % eine cranielle Embolie. Hiervon zeigte sich bei 55 Probanden die neurologische Symptomatik komplett rückläufig – es handelte sich in der Mehrzahl der Fälle um eine TIA und 8x um ein PRIND. 61 Patienten behielten ein neurologisches Defizit, per definitionem einem Apoplex entsprechend, und 2 Patienten waren durch extracranielle Embolien aufgefallen. Bei 33 Patienten war es bereits im Vorfeld zu multiplen thrombembolischen Vorfällen gekommen.

Die bereits erwähnte Frankfurter Studie stellte bei 48 % eine TIA und bei 40 % einen Apoplex als Verschluss auslösendes Ereignis fest. Allerdings wurden – im Vergleich zur Rostocker Untersuchung – auch Patienten mit Migräne und Dekompressionskrankheit in die Studie integriert. Eine ausführlichere Untergliederung in TIA, PRIND und Apoplex wurde hier nicht vorgenommen. Ebenso wenig wurden die Patienten mit multiplen thrombembolischen Vorfällen näher untersucht [109]. Eine im September 2013 veröffentlichte Untersuchung zu Langzeitergebnissen nach Schirmchenverschluss von der Medizinischen Fakultät der Yale Universität stellte bei 94 % der Probanden eine oder mehr cerebrovaskuläre Embolien vor dem PFO-Verschluss fest. Das auslösende Ereignis für den Verschluss wurde mit 93 % als kryptogener Insult angegeben. Hier erfolgte ebenfalls keine genauere Unterteilung in die verschiedenen Entitäten eines cerebrovaskulären Verschlusses [111].

In der randomisierten Multi-Center-Studie CLOSURE I wurde der Apoplex mit 72 % und die TIA mit 27 % Anteil am gesamten Patientenpool (n= 907) als „Index-Ereignis“ festgestellt [90].

RESPECT und PC-Trial forderten in ihren Einschlusskriterien mit nachfolgender Randomisierung zusätzlich zum klinischen Nachweis eines neurologischen Defizits ein radiologisches Korrelat [91, 92].

Zahlreiche Studien, die sich mit diesem Thema auseinandergesetzt haben, zeigen in der Mehrzahl der Fälle eine kryptogene cerebrovaskuläre Embolie als Verschluss-auslösendes Ereignis [90, 109, 111, 114].

Die Unterteilung in die verschiedenen Entitäten – TIA, PRIND oder Apoplex – wird nicht einheitlich durchgeführt. Hier wurde bei den Rostocker Patienten eine genaue Differenzierung vorgenommen. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass in den aktuellen deutschen Leitlinien zum Schlaganfall diese genaue Unterteilung – insbesondere in PRIND und Apoplex – nicht mehr empfohlen wird, da ein sogenanntes PRIND schon einem manifesten Apoplex entspricht.

Das Auftreten von multiplen thrombembolischen Ereignissen vor dem PFO-Verschluss wird in der Literatur häufig beschrieben.

Hier gleichen die Ergebnisse dieser Dissertation den Studien mit noch größeren Patientenzahlen, die bei etwa 25-40 % der Probanden wiederholt cerebrovaskuläre embolische Vorfälle vor dem interventionellen Schirmchenverschluss registrieren konnten [110, 111, 113, 114].

Im Rahmen der randomisierten PC-Trial-Untersuchung waren bei 37 % der 414 Probanden vor dem „Index-Ereignis“ bereits 1 oder mehrere cerebrovaskuläre Embolien aufgetreten. CLOSURE I und RESPECT hatten das Vorhandensein von vorherigen multiplen Embolien nicht untersucht [90-92].

5.5 Zeitraum vom Index-Ereignis bis zum Verschluss

Um eine Sekundärprophylaxe vor weiteren kryptogenen Thrombembolien zu gewährleisten, ist der zeitnahe Verschluss eines PFO sinnvoll.

Im Rahmen einer in den USA und Canada durchgeführten prospektiven multizentrischen Studie – der RESPECT-Untersuchung – sollte überprüft werden, welches der beiden Verfahren – medikamentöse Blutverdünnung oder Schirmchenverschluss – besser zur Prävention weiterer kryptogener Insulte geeignet ist. Die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe erfolgte randomisiert in einem Zeitraum von durchschnittlich 120 Tagen (Range 74-179 Tage). Die Patienten, die zur Verschluss-Gruppe gehörten, erhielten nach spätestens 21 Tagen einen Schirmchenverschluss [92].

Dieser Zeitraum ist im Vergleich zum Rostocker Kollektiv vergleichsweise lang, hier hatten bereits 3 Monate nach dem thrombembolischen Ereignis mehr als die Hälfte aller Patienten einen erfolgreichen Schirmchenverschluss erhalten.

Andere große Untersuchungen wie zum Beispiel die TACET- oder auch die ASA-PFO-Studie beleuchten die benötigte Zeit vom Index-Ereignis bis zum definitiven Verschluss gar nicht in ihren Ausführungen [90, 110, 113, 115].

Im Zuge der CLOSURE I – Studie waren ein Apoplex oder eine TIA als Index-Ereignis innerhalb der vorangegangenen 180 Tage als Einschlusskriterium gewählt worden. Genauere Angaben bis zum Therapiebeginn – medikamentös oder interventionell – wurden nicht getätigt [90].

5.6 Anzahl der Foramen ovale-Verschlüsse pro Jahr

In Rostock wurden mit durchschnittlich 13 Schirmchen-Implantationen pro Jahr im Vergleich zu anderen Krankenhäusern und Universitätskliniken scheinbar deutlich weniger Eingriffe durchgeführt. Im Universitätsklinikum Mainz wurden in einem gleichen Zeitraum von 8 Jahren 357 PFO-Verschlüsse vollzogen. Dies entspricht etwa 44 Implantationen pro Jahr. Allerdings war die Bettenzahl dieses Hauses mit rund 1600 Planbetten und auch die Anzahl der kardiologisch stationären Fälle mit 7156 im Vergleich zum Rostocker Klinikum – mit 1044

Betten und 4419 kardiologischen Fällen – prägnant höher (vgl. Strukturierter Qualitätsbericht Universitätsklinikum Rostock von 2008 und Jahresbericht der 2. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz von 2008) [110, 116, 117].

Zusätzlich muss beachtet werden, dass Mecklenburg-Vorpommern als Bundesland mit der geringsten Bevölkerungsdichte per se über weniger Patienten verfügt und somit auch die Universität Rostock bei großem Einzugsgebiet (und gleicher Inzidenz eines PFO in M-V und Rheinland-Pfalz) weniger Fallzahlen generieren kann.

Die gleichen Verhältnisse wie am Universitätsklinikum Mainz spiegeln sich in einer Untersuchung des Unfallkrankenhauses Berlin zu PFO-Verschlüssen nach kryptogenen Embolien wider [118].

5.7 Verwendete Devices

Die an der Universität Rostock verwendeten Schirmchentypen entsprechen dem zum damaligen Zeitpunkt aktuellen Marktbestand.

Eine retrospektive Betrachtung der Kardiologieabteilung vom Unfallkrankenhaus Berlin zu Langzeitergebnissen nach PFO-Verschlüssen über den Zeitraum von 1997 – 2005 zeigt – den Rostocker Ergebnissen äquivalent – eine hauptsächliche Verwendung des Amplatzer PFO Occluders und des Amplatzer ASD Occluders [118].

Ebenso verhielt es sich mit einer von Bardeleben et al. 2008 veröffentlichten retrospektiven Betrachtung nach PFO-Verschluss für den Zeitraum von 1998 – 2006 [110].

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2011 von Verma et al. wurde die Explantationshäufigkeit von PFO-Devices untersucht. Bei der Auswertung der Daten von 18 Zentren zeigte sich unter anderem, dass von den 13.700 implantierten Verschlussystemen genau zwei Drittel Amplatzer-Devices waren. Dies spiegelt den herausragenden numerischen Stellenwert der Amplatzer Verschlussysteme wider [119].

Die beiden anderen großen Produzenten, NMT Medical Corporation und W.L. Gore & Associates Incorporation erhielten erst 1999 die Marktzulassung für Ihre PFO-Verschlussssysteme. So ist zu erklären, warum retrospektive Betrachtungen rund um diesen Zeitraum ein „Übergewicht“ an Produkten der Firma AGA Medical Corporation zeigten.

2 Hersteller haben mit PC-Trial und RESPECT (AGA Medical Corporation) und CLOSURE I (NMT Medical Corporation) bereits prospektive, randomisierte multizentrische Studien mit großen Fallzahlen finanziert. Dabei ging es nicht nur um den Vergleich von medikamentöser Therapie und interventionellem Schirmchenverschluss, sondern auch um Langzeitergebnisse mit dem jeweiligen Device. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere der Amplatzer PFO Occluder als Verschlussssystem sicher und risikoarm eingesetzt werden kann [90-92]. Tobis et al. hatten bereits 2009 mit Hinblick auf komplikationsärmere Verschlussssysteme von der Verwendung des STARFlex-Device abgeraten [103]. Das STARFlex-System ist nach der Insolvenz von NMT medical seit 2011 nicht mehr auf dem Markt.

W.L. Gore & Associates Incorporation initiierte 2010 die REDUCE-Studie, eine prospektive randomisierte Untersuchung, deren Ergebnisse in den nächsten Jahren folgen werden [93].

5.7.1 Vergleich der Schirmchen miteinander

Ein Vergleich der in Rostock verwendeten Schirmchentypen untereinander wurde im Rahmen dieser Dissertation nicht ausgeweitet, da lediglich 13 von 118 Patienten keinen Amplatzer PFO Occluder 25 mm bekommen haben. Auf diese 13 Patienten verteilen sich 5 verschiedene Verschluss-Devices. Eine statistische Aussage zu Differenzen oder gar der Überlegenheit eines Systems erscheint bei der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

Dennoch gibt es andere Untersuchungen, die zum Beispiel die Überlegenheit kleinerer Verschlussdevices zur Sekundärprophylaxe oder auch die Effektivität einzelner Verschlussssysteme bewerten. Diese Studien wurden aber an

größereren Kohorten und mit gleichmäßiger Verteilung der Schirmchentypen durchgeführt [110, 114].

Stortecky et al. konnten im Rahmen einer 2013 veröffentlichten Meta-Analyse aufzeigen, dass innerhalb der drei großen Verschlussysteme erhebliche Unterschiede in der Effektivität und auch der Komplikationsrate existieren. Im Rahmen ihrer Untersuchung vereinten sie die Ergebnisse von 4 randomisierten Studien, CLOSURE I, PC-TRIAL, RESPECT und einer Frankfurter Untersuchung mit 660 Probanden, und wiesen bei der Verwendung des Amplatzer PFO Occluder die niedrigste Re-Ereignis-Rate nach, zusätzlich erscheint das Amplatzer Device der medikamentösen Therapie zur Prophylaxe eines neuen cerebrovaskulären Ereignisses überlegen zu sein [120].

Wie die einzelnen Verschlussysteme im direkten Vergleich zueinander agieren, wird in den nachfolgenden Kapiteln unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet.

5.8 Interventionsbedingte Komplikationen

Eine im November 2013 im „Heart, lung & circulation“-Magazin erschienene Metaanalyse der 3 großen randomisierten Multicentre-Studien RESPECT, CLOSURE I und PC-Trial zum Vergleich von interventionellem Schirmchenverschluss und medikamentöser Therapie zur Sekundärprophylaxe eines kryptogenen Insults sowie eine chinesische Publikation ebenfalls aus dem Jahr 2013 von Kwong et al. zum gleichen Thema zeigten, dass der PFO-Verschluss mit einem höheren Risiko an Gefäßkomplikationen, wie zum Beispiel einer Perikardtamponade oder einem Hämatom im Bereich der Leiste sowie dem Neuauftreten von Vorhofflimmern vergesellschaftet ist. Zusammen wurden 2303 behandelte Patienten betrachtet. Hierzu ist erwähnenswert, dass ein beträchtlicher Teil der Komplikationen in der CLOSURE I-Studie „angefallen“ war, die mit einem anderen Device (STARFlex Occluder) als die beiden anderen randomisierten kontrollierten Studien (2 x Amplatzer PFO Occluder) durchgeführt worden war [121, 122]. Die Inzidenz eines Vorhofflimmerns war im Rahmen der beiden Amplatzer-Studien bei beiden

Therapiearmen (medikamentöse Therapie und PFO-Verschluss) nicht signifikant erhöht.

In den Ergebnissen dieser Dissertation deckt sich die Komplikationsrate bei PFO-Verschluss mit den Ergebnissen der beiden randomisierten Amplatzer-Studien. Auch in Rostock traten bei insgesamt 3 Patienten oben genannte Probleme auf.

Verfahrensspezifische Komplikationen wie zum Beispiel Thrombosierung des Implantats wurden in einem 2006 vom Lancet veröffentlichten Review von Wöhrle et al. mit einer Häufigkeit von 1,1 % angegeben, ein Perikarderguss war in 0,3 % der Fälle auffällig geworden. Es konnte kein Todesfall, kein periprozeduraler Myocardinfarkt oder einer erneuter Apoplex nachgewiesen werden [123].

Hornung et al. stellten in ihren Untersuchungen im Rahmen einer randomisierten Studie an insgesamt 660 Patienten zur Effektivität der verschiedenen Occluder im direkten Vergleich (Amplatzer, Helex Occluder und CardioSEAL) eine erhöhte Thrombosierungsrate beim CardioSEAL-Device im Vergleich zu den beiden anderen Systemen fest [114].

Beim Rostocker Patientengut kam es zweimal zur Thrombosierung eines Implantats, allerdings konnte dieses Problem rechtzeitig bemerkt und behoben werden. In beiden Fällen war ein Amplatzer PFO Occluder betroffen, also das in Rostock am häufigsten eingesetzte Device.

In einer Untersuchung von Verma et al. aus dem Jahr 2011 wurde die Explantationshäufigkeit einzelner Verschlussysteme beleuchtet. 13.736 Interventionen wurden untersucht, letztlich war bei 38 Devices eine chirurgische Entfernung auf Grund von aufgetretenen Komplikationen erforderlich. Gründe für die Explantation waren unter anderem Brustschmerz, allergische Reaktionen auf das Material, persistierende Shunt-Verhältnisse, Perikarditis oder auch die Beeinträchtigung von umliegenden Strukturen. Obwohl die Komplikationsrate mit 0,28 % schon recht klein ist, was die Sicherheit des interventionellen Schirmchenverschlusses unterstreicht, zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Devices. Von 9109 Amplatzer-Systemen mussten 19 (= 0,21 %) entfernt werden, das STARFlex-System hatten deutlich weniger Patienten (n=

2023) erhalten, dennoch war bei 16 Fällen (= 0,79 %) eine Explantation erforderlich. Das Helex-Device schnitt im Rahmen dieser Untersuchung mit einer Explantationshäufigkeit von 1 auf 600 durchgeführten Verschlüssen (= 0,17 %) am besten ab, allerdings war die Patientenzahl auch mit 1201 auch am niedrigsten [119].

Weitere in der Literatur vereinzelt beschriebene Probleme wie Devicedislokation, Bruch des Schirmchens, Thrombusanlagerung nach erfolgter Implantation oder auch Abstoßungsreaktionen, die eine Explantation des Occluders nach sich zogen, konnten bei den Datenerhebungen zu dieser Dissertation nicht festgestellt werden [124-126].

Bei der Verwendung des STARFlex-Systems ergab sich im Vergleich zur medikamentösen Sekundärprophylaxe ein 8-fach erhöhtes Risiko für das Neuauftreten eines Vorhofflimmerns, beim Amplatzer-System erhöhte sich das Risiko auf das Doppelte. Im Rahmen der randomisierten PC-Trial-Studie war bei der Verwendung des Amplatzer PFO Occluders ein höheres Auftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zur medikamentösen Gruppe feststellbar, allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Device und dem Auftreten der Rhythmusstörung nachgewiesen werden. Desweiteren scheint vom STARFlex-Device eine höhere Thrombogenität auszugehen. Hornung et al. stellten in ihrer randomisierten Studie im Vergleich der drei großen Verschlussysteme, Amplatzer PFO Occluder, STARFlex-Device und Helex Occluder, bei 11 Patienten mit dem STARFlex-System eine Thrombosierung des Implantats fest. Der Amplatzer Occluder war bei allen untersuchten Patienten thrombenfrei. Der Helex Occluder fiel mit einer postprozeduralen Thrombose auf, zusätzlich war bei diesem Device eine vermehrte Rate an periinterventioneller Device-Embolisation feststellbar [114].

Taaffe et al. stellten in ihrer Veröffentlichung zum Vergleich der 3 Verschlussysteme aus dem Jahr 2008 eine vermehrte Embolisation des Helex-Modells, eine erhöhte Rate an paroxysmalem Vorhofflimmern sowie Thrombosierung des Implantats fest [127].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Auftreten von interprozeduralen Komplikationen bei der Verwendung des Amplatzer PFO Occluders im Vergleich zu den anderen Verschlusssystemen, dem Helex Device und dem STARFlex-System, deutlich reduziert erscheint. Thrombosierung des Implantats, Device-Embolisation oder auch die Notwendigkeit zur Explantation stellen beim Amplatzer-Modell eine Rarität dar [114, 120, 91, 119].

5.9 Aufenthaltsdauer

„Aufgrund der aktuellen Entwicklung der Krankenversorgung im Spannungsfeld von Ökonomisierung, Rationalisierung und Patienten-Orientierung stehen die Krankenhäuser unter massivem Innovationsdruck.“ (zit. aus [113])

So ist eine zügige, aber dennoch sichere Versorgung essentiell, um auch wirtschaftliche Aspekte der Krankenversorgung ausreichend zu würdigen. Hinzu kommt, dass kein Patient länger als nötig im Krankenhaus verweilen möchte.

Mehr als 70 % aller Rostocker Patienten mit PFO-Verschluss konnten bereits nach 3 Tagen Krankenhausaufenthalt und erfolgreicher Schirmchenimplantation wieder das Krankenhaus verlassen.

Mit zunehmender Erfahrung und Optimierung der Arbeitsabläufe sank auch die stationäre Aufenthaltsdauer. 2008 konnte die Mehrzahl der Behandelten bereits am 1. postinterventionellen Tag das Krankenhaus verlassen, wohingegen in der Anfangsphase 2001 noch deutlich mehr Patienten 3 oder mehr Nächte stationär behandelt wurden.

Diese Tendenzen sind auch in einer 2008 von Taaffe et al. im American heart journal veröffentlichten Studie ersichtlich. Dort betrug die mittlere stationäre Verweildauer je nach verwendetem Device, Amplatzer, CardioSeal Starflex oder Helex, etwa 19 Stunden [114, 127].

Zahlreiche randomisierte Studien mit großer statistischer Kraft wie CLOSURE I, ASA-PFO oder PC-Trial werteten die stationäre Verweildauer nach PFO-Verschluss nicht aus [90, 91, 113].

Im zunehmenden Wettbewerb und dem direkten Vergleich der Krankenhäuser untereinander sind kurze stationäre Aufenthalte in Kombination mit qualifizierter Patientenversorgung ein Schlüssel zum weiteren Bestehen des Klinikums.

Weitere Untersuchungen mit Betrachtung der mittleren Verweildauer nach interventionellem Schirmchenverschluss sind sinnvoll, um Prozessabläufe wie Diagnostik und nachfolgende Intervention weiter zu optimieren und damit wettbewerbsfähig zu bleiben.

5.10 Besonderheiten bei Patienten mit begleitendem atrialen Septum-Aneurysma

Bei den Untersuchungen an der Rostocker Kohorte war es zu keinem gehäuften Auftreten vom Merkmal PFO plus ASA und rezidivierend embolischen Geschehen gekommen. Dass aber tatsächlich ein Zusammenhang besteht, konnte bereits wiederholt nachgewiesen werden [55, 71, 110, 128].

Ein Grund für diese differenten Aussagen könnte die bereits erwähnte deutliche Abweichung der ASA-Prävalenz bei den Rostocker Patienten sein. (vgl. Abschnitt 5.3 Defektgröße)

Bei der Implantation und auch der Nachsorge gab es keine auffälligen Unterschiede im Vergleich der ASA-Patienten und denen mit singulärem PFO. Von Bardeleben et al. stellten in einer Veröffentlichung von 2009 fest, dass in einer Subgruppe Ihrer Untersuchung die Wahrscheinlichkeit, nach einem erfolgtem PFO-Verschluss ein erneutes cerebrovaskuläres Geschehen (Apoplex oder TIA) zu erleiden, bei den Patienten mit ASA signifikant höher ist als bei den Patienten ohne begleitendes Septumaneurysma [110].

Allerdings ist auch hier nicht eindeutig bewiesen, dass es sich bei dem Re-Ereignis um eine erneute gekreuzte Embolie handelte. Dieses erscheint nach dem Ausschluss eines Rechts-Links-Shunts unwahrscheinlich.

5.11 Verschlussraten nach Deviceimplantation

Von den 118 in Rostock mit einem Verschluss-Device versehenen Patienten hatten bereits 115 am 1. postprozeduralen Tag keinen nachweisbaren Rechts-Links-Shunt mehr. 6 Monate nach Implantation konnte ein sicherer PFO-Verschluss bei 117 Patienten festgestellt werden.

Im November 2013 wurden im European Heart Journal die Ergebnisse einer Frankfurter Arbeitsgruppe um Hornung et al. im Rahmen einer randomisierten Studie zu Langzeitergebnissen nach PFO-Verschluss veröffentlicht. Insgesamt 660 Patienten wurden randomisiert einem von 3 verschiedenen Verschlusssystemen zugeordnet. 6 Monate nach Verschluss hatten 92,1 % einen erfolgreichen PFO-Verschluss erhalten, nach 5 Jahren ergab sich eine Verschlussrate von 98,8 %. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Amplatzer PFO-Occluder erzielt. Anzumerken ist allerdings, dass 24 Patienten eine Zweitimplantation aufgrund eines persistierenden Rechts-Links-Shunts erhalten mussten [114]. Dies war bei den im Rostocker HKL versorgten Patienten nicht erforderlich gewesen. Dennoch lassen sich beide Studien aufgrund der erheblichen Unterschiede im Bereich der Fallzahlen (n=118 vs n=660) nur begrenzt miteinander vergleichen.

Eine Single-Center Studie, ebenfalls aus Frankfurt am Main stammend, bei der insgesamt 407 Patienten mit einem Helex Occluder versorgt worden waren, hatte eine 6-Monats-Verschlussrate von 81 % [109]. Im Gegensatz dazu steht die Veröffentlichung einer chinesischen Arbeitsgruppe, die über eine Verschlussrate von 100 % postinterventionell und in allen nachfolgenden Kontrollen berichtet. (Device: Amplatzer und Spider patent foramen ovale occluder, n=192, follow-up:49 Monate) [112]. Zwischen diesen beiden, nicht unerheblich voneinander abweichenden, Ergebnissen liegen die Verschlussraten der großen Single- und auch Multicentre-Studien. Zusätzlich ist festzustellen, dass die Verschlussrate mit zunehmender Follow-up-Dauer und

damit zunehmender Endothelialisierung des Devices stieg [92, 110, 114, 115, 129].

Eine Metaanalyse der 3 großen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) CLOSURE I, PC-Trial und RESPECT von Hakeem et al. aus dem Jahr 2013 zeigte einen technischen Verschluss direkt postprozedural von 95,3 % auf. Auffällig hierbei ist, dass PC-Trial und RESPECT mit dem Amplatzer-System deutlich bessere Verschlussraten als das STARFlex-Device aus der CLOSURE I – Studie vorweisen konnten (97,4 % und 99,1 % vs. 89,4 %). In der 6-Monats-Kontrolle ergab sich via TEE bei den CLOSURE-Patienten eine Verschlussrate von 86,1 %, wohingegen bei PC-Trial ein 96 % - Anteil an effektiv verschlossenen PFOs nachgewiesen konnte. Im Protokoll der RESPECT-Untersuchung war keine TEE-Kontrolle nach 6 Monaten vorgesehen[130].

Stortecky et al. veröffentlichten 2014 eine ähnliche Metaanalyse wie Hakeem et al. – es wurden allerdings hier noch zusätzlich die Ergebnisse einer Frankfurter Untersuchung aus dem CardioVascular Center, die einen direkten Vergleich der 3 großen Verschlusssysteme durchgeführt hatte, miteinbezogen. Es zeigte sich auch hier, dass das Amplatzer-System interprozedural und auch in den Nachkontrollen einen sicheren Verschluss gewährleistet. Ein prozeduraler Erfolg war beim Amplatzer-System in 99,1 % (Median), beim STARFlex in 97,4 % (Median) und beim Helex-Device in 100 % (Median) der Fälle nachzuweisen. Hierbei sind 2 Fakten erwähnenswert: zum einen war die Zahl der mit einem Helex-System versorgten Patienten mit 220 im Vergleich zu den anderen Patienten (Gesamtzahl der Patienten n= 2963) eher klein und dieses System wurde nur in einer der 4 untersuchten Studien verwendet. Desweiteren war prozedurale Erfolg beim Amplatzer System, das in 3 Studien getestet wurde, nie kleiner als 95,9 %. Beim STARFlex-System, das in 2 von den 4 betrachteten Studien Verwendung fand, lag der postprozedurale Erfolg zwischen 89,4 % und 100 %.

Deutlicher wird es bei den 6-Monats-Kontrollen, wo das Amplatzer-System im Mittel einen effektiven Verschluss bei 95,9 %, das STARFlex-Device bei 90,3 %

(Median) und die Helex-Occluder eine mittlere Verschlussrate von 85,9 % der behandelten Patienten erzielen konnten [120].

Ein persistierender RLS nach PFO-Verschluss kann verschiedenen Ursachen haben. Zum einen kann der Aufbau des Occluders nicht passend zum Defekt sein, ein multipel gefensterter Septum kann nicht komplett abgedeckt werden und auch das Vorhandensein eines ASA kann den kompletten Verschluss erschweren. Ein postprozeduraler Residualshunt scheint mit einem höheren Risiko für ein erneutes kardioembolisches Ereignis einher zu gehen. Dies konnten Windecker et al. sowie Wahl et al. in ihren Studien von 2000 und 2001 nachweisen. Demnach liegt das relative Risiko für ein Rezidiv einer paradoxen Embolie bei Vorliegen eines Residualshunts zwischen 4,2 und 5,3 %. [131, 132].

Die Implantation eines weiteren Device scheint daher beim postprozeduralen Restshunt eine gute Therapieoption zu sein, wie die Untersuchung von Butera et al. zeigen [133].

5.12 Follow-up und Rezidivrate kardioembolischer Ereignisse

Langzeitbetrachtungen über die vergleichsweise neue Therapieoption des interventionellen PFO-Verschlusses werden erst seit etwa 2010 zunehmend veröffentlicht. Die ersten RCTs mit großen Patientenzahlen wie zum Beispiel CLOSURE I, RESPECT und PC-Trial haben eine vergleichsweise geringe mittlere Follow-up-Dauer von 2, 2,6 und 4,1 Jahren [90 - 92].

Single-Center- Untersuchungen gibt es zahlreiche, aber auch diese kommen über einen durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von bis zu 60 Monaten nicht hinaus [110, 111, 114, 134, 135].

So ist die Follow-up-Dauer bei den Rostocker Patienten im Rahmen dieser Dissertation mit rund 55 Monaten über einen Zeitraum von 8 Jahren und damit 535 betrachteten Patientenjahren zu anderen Studien und gleicher Fragestellung als gleichwertig anzusehen.

Bezüglich des weiteren Auftretens kardioembolischer Ereignisse ergeben die vorliegenden Untersuchungen ein recht einheitliches Bild: nach dem erfolgten PFO-Verschluss wurde bei weniger als 3 % der Patienten ein erneuter cerebrovaskulärer Insult diagnostiziert. Während es bei den Rostocker Patienten im Betrachtungszeitraum zu keinem erneuten neurologischen Geschehen im Sinne einer gekreuzten Embolie kam, wurden zum Teil Re-Ereignisse in bis zu 2,8 % der Fälle berichtet [110, 134].

Anzumerken ist allerdings, dass die Patienten mit einem erneuten Apoplex oder einer TIA zum Teil durch Vorhandensein einer Thrombophilie, einem trotz Verschluss persistierenden RLS, persistierendem Vorhofflimmern, einem ASA oder mehr als einem kardiovaskulären Risikofaktor auffällig geworden waren.

Im Rahmen der randomisierten RESPECT-Studie trat bei 9 von 499 Patienten in der Verschluss-Gruppe ein erneuter Apoplex auf, wohingegen im anderen Therapiearm (medikamentöse Prophylaxe) bei 15 von 481 Patienten ein erneutes cerebrovaskuläres Ereignis festgestellt wurde. In der Intention-to-treat-Analyse konnte dem PFO-Verschluss kein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Sekundärprophylaxe einer gekreuzten Embolie nachgewiesen werden, allerdings zeigten sich in der Per-protocol-Auswertung Vorteile vom interventionellen Schirmchenverschluss gegenüber der medikamentösen Therapie [92].

Die beiden randomisierten Untersuchungen PC-Trial und CLOSURE I konnten, wie auch RESPECT, nicht die Überlegenheit des interventionellen Schirmchenverschlusses gegenüber der medikamentösen Therapie nachweisen. Die CLOSURE I – Untersuchung, bei der das STARFlex-System verwendet wurde hatte bei 909 teilnehmenden Patienten, 447 in der Verschlussgruppe und 462 in der Medikationsgruppe, eine durchschnittliche Follow-up-Dauer von 2 Jahren. Weder in der Originalstudie noch in nachfolgenden Metaanalysen unter Berücksichtigung anderer RCTs konnte eine Reduktion des Schlaganfall-Risikos in der Verschlussgruppe belegt werden. Zugleich war das Risiko für ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern im Vergleich zum medikamentösen Therapiearm deutlich erhöht. Kritisch wird die

langdauernde Rekrutierung der Patienten im Rahmen der Studie bewertet. [90, 120].

Bei der PC-Trial-Studie wurde der Amplatz PFO Occluder verwendet. Hier ergab sich bei 414 Probanden, davon 204 in der Verschlussgruppe, eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren. Auch in dieser randomisierten Studie konnte nicht bewiesen werden, dass ein PFO-Verschluss zur Verringerung von kardioembolischen Ereignissen wie TIA, peripherer Embolien oder Schlaganfällen führt. Eine Schlaganfallrisikoverminderung von 80 % wurde zwar ermittelt, diese hatte jedoch keine statistische Signifikanz. Nach Auswertung der „per protocol“-Daten ergab sich für die Patienten, die ein Device erhalten hatten („as treated“-Analyse) eine statistisch signifikante Reduzierung der Schlaganfälle um 63,4 %. Allen 3 Studien wurde gemäß der Oxford-Skala eine hohe Qualität der Studiendurchführung bescheinigt.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die 3 RCTs im Rahmen der statistischen Bewertung ihr Ziel nicht erreicht haben, es ließ sich jedoch ein positiver Trend zum PFO-Verschluss hin ableiten. Ein Grund für die fehlende statistische Kraft ist sicherlich in der Fehlkalkulation durch zu hoch erwartete Re-Events in der medikamentösen Gruppe zu sehen. Zusätzlich gilt der Einschluss von Patienten mit peripheren Embolien im Rahmen von PC-Trial als schwächend für die Statistik, da diese eher zu einer low-risk-Gruppe im Vergleich zu Patienten mit einem manifesten kryptogenen cerebralen Insult gehören. Desweiteren gestaltet sich die Probandenselektion bei zunehmendem Patientenalter schwierig, da oft begleitende Erkrankungen ebenfalls eine Rolle spielen können [91, 92, 120, 136].

Zur weiteren Beurteilung ob ein interventioneller Schirmchenverschluss der medikamentösen Sekundärprophylaxe von kardioembolischen Ereignissen überlegen ist, wurden gepoolte Analyse der 3 RCTs durchgeführt. Hakeem et al. kamen bei Betrachtung der Geschlechteruntergruppen zu dem Schluss, dass der Benefit eines PFO-Verschlusses bei Männern deutlicher ist als bei Frauen. Desweiteren ergibt sich im Rahmen der Verschluss-Gruppe der Trend zu verbessertem Outcome im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie [130]. Pickett et al. fand unter Betrachtung der einzelnen

Verschlussysteme eine signifikant bessere Schlaganfall-Prophylaxe bei Verwendung des Amplatzer PFO Occluders im Vergleich zum STARFlex-Device. Desweiteren wurde auch hier eine Tendenz zur Verringerung von rekurrenten kardioembolischen Ereignissen bei Verwendung eines PFO-Verschlussystems gesehen [136].

Eine andere Metaanalyse der 3 RCTs von Nagaraja et al. kam 2013 zum Schluss, dass der interventionelle Schirmchenverschluss keinen Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie zur Sekundärprophylaxe aufweist, wohl aber eine signifikant höhere Rate an Komplikationen wie Vorhofflimmern oder auch Gefäßverletzungen nach sich zieht [121].

Stortecky et al. führten eine gepoolte Untersuchung von 4 großen randomisierten Studien durch und kamen zum Ergebnis, dass eine deutliche Abweichung bei Effektivität und Sicherheit zwischen den verschiedenen Verschlussystemem besteht. Der Amplatzer Occluder stellt im Vergleich zu anderen Verschlussystemen und der medikamentösen Therapie, das wahrscheinlich beste Mittel zur Prophylaxe eines erneuten cerebralen Insults dar. B. Meier beschreibt in einem 2014 veröffentlichten Artikel den interventionellen Schirmchenverschluss als eine Art „mechanische Impfung“.

Zusätzlich konnte der Beweis erbracht werden, dass der interventionelle Schirmchenverschluss, bei Patienten mit kryptogenem Insult und nachgewiesenem PFO, mit einem Amplatzer PFO Occluder tendenziell die bessere Lösung ist, als die singulär medikamentöse Therapieform [120, 137].

Ntaios et al. konnten bei einer Subgruppen-Betrachtung im Rahmen einer Meta-Analyse eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen bei der Amplatzer PFO-Gruppe im Vergleich zum medikamentösen Therapiearm feststellen [138].

Zusätzlich sollten bei weiteren randomisierten Studien die Selektionskriterien der vorigen RCTs beachtet und weiter angepasst werden, um nachfolgend den statistischen Beweis für die Überlegenheit des interventionellen Schirmchenverschlusses erbringen zu können. Desweiteren erscheinen längere Betrachtungszeiträume als z.B. bei der CLOSURE I – Untersuchung sinnvoll, um die definierten Endpunkte besser beurteilen zu können [120, 137].

5.13 Methodische Einschränkungen und Limitationen

Die vorliegende Untersuchung unterliegt Limitationen. Von der betrachteten Patientenkohorte und auch dem durchschnittlichen Betrachtungszeitraum ähneln die Ergebnisse dieser Dissertation derer anderer Single-Center-Studien, dennoch ist die statistische Kraft mehr eingeschränkt als bei randomisierten, kontrollierten und multizentrischen Prospektivstudien. Die behandelte Fallzahl von 118 Patienten ist im Vergleich mit anderen Untersuchungen als mittelgroße Kohorte zu bewerten.

Zum anderen ist zu beachten, dass es sich bei der Datenerhebung um eine retrospektive Analyse mit dem Fehlen einer randomisierten Vergleichsgruppe handelt.

Die prä- und postinterventionell erhobenen Daten, zum Beispiel die Beurteilung eines RLS im Rahmen einer Echokardiographie, unterliegen im gewissen Maß auch immer der Subjektivität des Untersuchers, der mit der Krankengeschichte vertraut ist. Zum einen ist dies für den Patienten sinnvoll, weil die behandelnden Ärzte mit der anatomischen Situation vertraut sind, andererseits ist eine völlig wertfreie und neutrale Untersuchung im Rahmen einer Erwartungshaltung des Untersuchers kaum möglich.

Desweiteren sind retrospektiv erhobene Daten sehr stark von der Dokumentation des Klinikpersonals abhängig. In der aktuellen Übergangsphase von papiergebundener Patientenakte zur Technik-gestützten Fixierung sämtlicher Patientendaten gibt es zahlreiche Doppeldokumentationen. Leider kommt es aber – auf Grund von unklaren Zuweisungen – „noch“ Papier-gestützt oder „schon“ multimedial fixiert zu Datenverlusten.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass nicht alle erhobenen Daten ausgewertet werden konnten. Zunächst war geplant, die Interventionsdauer sowie die applizierte Strahlendosis während der Implantation mit auszuwerten, wie es etwa Hornung et al. und Chatterjee et al. getan hatten [107, 114].

Bei zum Teil unklaren Formulierungen in den Untersuchungsprotokollen und mitunter simultan durchgeführten Koronarangiographien waren die Daten diesbezüglich nicht zu erheben bzw. zu verwerten.

5.14 Ausblick

Die zunehmende Relevanz des Schirmchenverschlusses zeigt sich in der kontinuierlichen Weiterentwicklung und Optimierung der Verschlussysteme. So sind in den letzten Jahren neue Produkte wie zum Beispiel der FIGULLA septal occluder des schwedischen Herstellers Occlutech® auf den Markt gekommen. Dieser enthält im Vergleich zu den herkömmlichen Devices einen deutlich reduzierten Nickel-Anteil, was die Verträglichkeit erhöht. Im zunehmenden Verständnis der Biomedizin und deren Relevanz für den Alltag werden solche Produkte an Bedeutung gewinnen. Zusätzlich ist durch die spezielle Bauweise eine Anheftung von Thromben erschwert. In einem Versuch zeigt sich dieses neue Device dem Amplatz septal occluder ebenbürtig [139].

Das angestrebte Ziel wird die Entwicklung eines komplett resorbierbaren Occluders zu sein, der letztlich nur den Impuls zur Fibrosierung mit nachfolgender Endothelialisierung gibt und sich anschließend selbst auflöst.

Im Hinblick auf die ungeheure Vielfalt der neu entwickelten biokompatiblen Werkstoffe sind im Hinblick auf dieses Ziel in den nächsten Jahren einige Fortschritte zu erwarten. Insbesondere für nachfolgende kardiointerventionelle Eingriffe wie etwa eine Ablation ist ein Device-freies Myocardgewebe von Vorteil. Daher gilt der Entwicklung von resorbierbarem Material besondere Beachtung.

Auch im Bereich der Diagnostik gibt es Fortschritte. So kann die exakte Ausrichtung eines PFO-Occluders während der Implantation mithilfe der 3D-TEE-Technik optimiert werden. Die exakte Ausmessung des Defekts ermöglicht die korrekte Wahl des Verschlussystems und garantiert damit auch bei schwierigen Fällen eine sichere Implantation [140].

Billinger et al. konnten in einer Veröffentlichung von 2013 aufzeigen, dass die Veränderung der Sauerstoffsättigung, am Ohr gemessen, bei Durchführung eines Valsalvamanövers auf das Vorhandensein eines PFO hinweisen kann. [141]

Eine alternative Therapieform, die RFE-Technik (radiofrequency energy), zum PFO-Verschluss wurde bei Schweinen mit guten Ergebnissen getestet [142].

Ziel dieser neuen Technik war die Reduktion der Komplikationsrate nach interventionellem Verschluss.

Auf Grund der größeren Limitationen, der komplexeren Durchführung und der geringeren Verschlussrate im Vergleich zum kathetergestützten PFO-Verschluss mittels Device wurde dieses Verfahren nicht weiter verfolgt [143, 144].

6 Fazit

Der interventionelle PFO-Schirmchenverschluss zur Sekundärprophylaxe nach paradox embolischen Geschehen wird seit 1992 zunehmend eingesetzt. Es ist ein bewährtes Verfahren neben dem medikamentösen und chirurgischen Vorgehen.

Ein Ziel dieser Dissertation war es, die Re-Ereignisrate nach erfolgtem PFO-Verschluss auf Grund einer stattgehabten paradoxen Embolie über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Es konnte über einen durchschnittlichen Betrachtungszeitraum von rund 55 Monaten nach Implantation kein erneutes thrombembolisches Geschehen im Sinne einer gekreuzten Embolie festgestellt werden. Auch die Verschlussrate, entsprechend keinem Nachweis eines erneuten RLS, ist mit über 99 % ein Indiz für die Effizienz dieses Verfahrens.

In der Fragestellung der Verträglichkeit und Anwendung im klinischen Alltag konnte im Rahmen dieser Dissertation nachgewiesen werden, dass der interventionelle Schirmchenverschluss eine gute therapeutische Option darstellt. Ein kurzer Klinikaufenthalt von weniger als 3 Tagen in Verbindung mit geringen Komplikationsraten, die allesamt unproblematisch therapierbar waren, lassen den PFO-Verschluss für betroffene Patienten als geeignete sowie risikoarme Therapie erscheinen.

In den Betrachtungen zu den Rostocker Patienten konnte auch eine exzellente Langzeitverträglichkeit der verwendeten Devices nachgewiesen werden. Kein Occluder musste revidiert oder gar explantiert werden.

Nach stattgehabtem paradoxem Insult ist die therapeutische Vorgehensweise zur Sekundärprophylaxe nicht eindeutig festgelegt.

Auch wenn die Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber der medikamentösen Therapie im Rahmen von randomisierten Fall-Kontroll-Studien

noch nicht eindeutig erbracht wurde, so konnte dennoch gezeigt werden, dass diese Methode als sichere und effiziente therapeutische Option einzustufen ist.

Weitere randomisierte und kontrollierte Untersuchungen mit langem Betrachtungszeitraum, sowie Studien zum Vergleich der therapeutischen Optionen sind erforderlich und werden eine Neubewertung sowie weitere Diskussionen zum optimalen therapeutischen Vorgehen nach angenommener paradoxer Embolie via PFO nach sich ziehen. Im Rahmen der 2010 vorgestellten REDUCE-Studie von Gore soll, unter besonderer Berücksichtigung der Schwächen von CLOSURE I und PC-Trail, ein erneuter Versuch gestartet werden, den Benefit eines Schirmchenverschlusses im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu belegen. Gleiche Ansätze verfolgen die laufende südkoreanische DEFENSE PFO – Studie sowie die französische CLOSE – Untersuchung, deren Ergebnisse über die Betrachtung von insgesamt 1700 Patienten in den nächsten Jahren erwartet werden.

7 Quellenverzeichnis

- [1] Nicolai JC (Hrsg.). "Das Merkwürdigste aus der Geschichte der Medicin." Erster Theil 1808, Rudolfstadt: Klüger, Available from:
<http://books.google.de/books>
- [2] Lippmann H, Rafferty T. "Patent foramen ovale and paradoxical embolization: a historical perspective." *Yale J Biol Med* 1993; 66(1):11-7.
- [3] McDonald SW. "James Jeffray: observations on the heart and on the peculiarities of the foetus." *Clin Anat* 1999; 12(1):35-42.
- [4] Amoroso EC, Barclay AE, Franklin KJ, et al. "The bifurcation of the posterior caval channel in the eutherian foetal heart." *J Anat* 1942; 76(Pt 3):240-7.
- [5] Cohnheim J. „Vorlesungen über allgemeine Pathologie-ein Handbuch für Aerzte und Studierende.“ Erste Ausgabe 1877. p 175-177. Berlin: Hirschwald.
- [6] Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Unbehaun A. „Lungenvenenfehlmündungen und angeborene Fehler der Vorhöfe, des atrioventrikulären Septums und der Atrioventrikularklappen.“ 3. Auflage *Herzchirurgie* 2010. p 221-329. Springer Berlin Heidelberg.
- [7] Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, et al. "Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure." *Nat Rev Cardiol* 2011; 8(3):148-60.
- [8] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. "Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts." *Mayo Clin Proc* 1984; 59(1):17-20.
- [9] Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. "Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study." *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2):440-5.
- [10] Thompson T, Evans W. "Paradoxical embolism." *Quarterly journal of medicine* 1930; 23:135-152.
- [11] Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. "Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study." *Stroke* 2001; 32(7):1563-6.
- [12] Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, Seward JB. "Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases." *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(6):1370-82.

- [13] Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. "Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults." *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10(6):644-56.
- [14] Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. "Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study." *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(5):1223-9.
- [15] Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser MG, de Recondo J. "Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography." *Stroke* 1993; 24(12):1865-73.
- [16] Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. "Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size." *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):613-23.
- [17] Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. „Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings." *Am J Cardiol* 1996; 77(14):1202-9.
- [18] Irwin B, Ray S. "Patent foramen ovale--assessment and treatment." *Cardiovasc Ther* 2012; 30(3):e128-35.
- [19] Pinto FJ. "When and how to diagnose patent foramen ovale." *Heart* 2005; 91(4):438-40.
- [20] Trevelyan J, Steeds RP. "Comparison of transthoracic echocardiography with harmonic imaging with transoesophageal echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale." *Postgrad Med J* 2006; 82(971):613-4.
- [21] Daniëls C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, Muyldermans L, Van Camp G. "Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale." *Eur J Echocardiogr* 2004; 5(6):449-52.
- [22] Stendel R, Gramm HJ, Schröder K, Lober C, Brock M. "Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position." *Anesthesiology* 2000; 93(4):971-5.
- [23] Gin KG, Huckell VF, Pollick C. "Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale." *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7):1994-2000.

- [24] Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H. "Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale." *Neurology* 1998; 50(5):1423-8.
- [25] Kerr AJ, Chia KK, Buck T, Fry SJ, Myron PM, Rudski LG, Chow CM, Mucci RA, Picard MH, Levine RA. "Bed tilt as an effort-independent maneuver to improve patent foramen ovale assessment by transthoracic contrast echocardiography." *Am J Cardiol* 2001; 88(1):A8, 94-8.
- [26] Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. "Patent foramen ovale in young stroke patients." *Lancet* 1988; 2(8601):11-2.
- [27] Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenbossche JL. "Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke." *Am J Cardiol* 1993; 71(7):596-8.
- [28] JOHNSON BI. "Paradoxical embolism." *J Clin Pathol* 1951; 4(3):316-32.
- [29] Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, Hara H, Suzuki M, Hase H. "A suspected case of paradoxical renal embolism through the patent foramen ovale." *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(1):147-50.
- [30] Shah DK, Ritter MJ, Sinak LJ, Miller JA, Sundt TM. „Paradoxical embolus caught in transit through a patent foramen ovale." *J Card Surg* 2011; 26(2):151-3.
- [31] Meacham RR, Headley AS, Bronze MS, Lewis JB, Rester MM. "Impending paradoxical embolism." *Arch Intern Med* 1998; 158(5):438-48.
- [32] Chatterjee T, Akin I, Nienaber CA, Rehders TC, Ortak J, Chatterjee A, Ince H. "Interventional closure of persistent foramen ovale in patients after cryptogenic stroke." *Praxis (Bern 1994)* 2010; 99(20):1203-15.
- [33] Loscalzo J. "Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options." *Am Heart J* 1986; 112(1):141-5.
- [34] Chaikof EL, Campbell BE, Smith RB. "Paradoxical embolism and acute arterial occlusion: rare or unsuspected?" *J Vasc Surg* 1994; 20(3):377-84.
- [35] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. "Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism." *Circulation* 1992; 86(6):1902-8.
- [36] Serena J, Jiménez-Nieto M, Silva Y, Castellanos M. "Patent foramen ovale in cerebral infarction." *Curr Cardiol Rev* 2010; 6(3):162-74.

- [37] Agarwal SK, Binbrek AS, Thompson JA, Siddiqui SA. "Massive pulmonary embolism and acute limb ischaemia in a patient of hereditary spherocytosis and patent foramen ovale." *Heart Lung Circ* 2010; 19(12):742-4.
- [38] Mori S, Sadoshima S, Tagawa K, Iino K, Fujishima M. "Massive spinal cord infarction with multiple paradoxical embolism: a case report." *Angiology* 1993; 44(3):251-6.
- [39] Wachsman DE, Jacobs AK. "Paradoxical coronary embolism: a rare cause of acute myocardial infarction." *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(2):107-11.
- [40] Greig LD, Leslie SJ, Denvir MA. "Paradoxical coronary embolism in a young woman." *Int J Cardiol* 2007; 115(1):e17-9.
- [41] Delvigne M, Vermeersch P, van den Heuvel P. "Thrombus-in-transit causing paradoxical embolism in cerebral and coronary arterial circulation." *Acta Cardiol* 2004; 59(6):669-72.
- [42] Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. "Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery." *Am Heart J* 1995; 129(4):826-7.
- [43] Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. "Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank." *Ann Neurol* 1989; 25(4):382-90.
- [44] Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. "Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors." *Stroke* 1999; 30(12):2513-6.
- [45] Mohr JP. "Cryptogenic stroke." *N Engl J Med* 1988; 318(18):1197-8.
- [46] Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. "Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke." *N Engl J Med* 1988; 318(18):1148-52.
- [47] Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. "Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke." *Ann Intern Med* 1992; 117(6):461-5.
- [48] Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. "Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients." *N Engl J Med* 2007; 357(22):2262-8.
- [49] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. "Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study." *Stroke* 1994; 25(3):582-6.

- [50] Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P. "Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients." *Am J Cardiol* 1994; 74(4):381-4.
- [51] Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. "Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group." *Neurology* 1996; 46(5):1301-5.
- [52] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP, Investigators P. "Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale." *Stroke* 2004; 35(9):2145-9.
- [53] Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. "The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events." *Am J Med* 2000; 109(6):456-62.
- [54] Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, Mandapaka S, Kuruvilla J, Chen JP and others. "Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale." *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21):2257-61.
- [55] Overell JR, Bone I, Lees KR. "Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies." *Neurology* 2000; 55(8):1172-9.
- [56] Force M, Massabiau P, Larrue V. "Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack." *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(8):779-83.
- [57] Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, Miyamoto N, Tanaka Y, Hattori N, Urabe T. "Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients." *Cerebrovasc Dis* 2010; 30(1):15-22.
- [58] Kato Y, Dembo T, Takeda H, Fukuoka T, Tanahashi N. "Prominent persisting Eustachian valve initiates spontaneous right-to-left shunt and paradoxical embolism in a patient with patent foramen ovale." *Neurol Sci* 2011; 32(5):925-6.
- [59] Rigatelli G, Rossi A, Dell'avvocata F, Cardaioli P. "Patent foramen ovale as a preferential mechanism for increasing the likelihood of brain tumor metastasis." *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2(1):29-33.
- [60] Gonzalez MA, Hovnanian M, Bilfinger T. "Cerebral infarcts traced to an unusual source: paradoxical embolisms of renal cell carcinoma metastasis." *Am Surg* 2010; 76(12):E222-3.

- [61] Moreschi C, Da Broi U. "Paradoxical air embolism through patent foramen ovale during consensual intercourse in a non-pregnant young female." *J Forensic Leg Med* 2009; 16(8):482-5.
- [62] Dinkel M, Glaser K, von Hoch F. "Fatal course after osteosynthesis in a 18-year-old male." *Anaesthesist* 2006; 55(4):428-32.
- [63] Buhlig H, "A case of general military tuberculosis, with an open foramen ovale as a factor in its production." *American Journal of the Medical Sciences* 1904; 128(6):992-1000
- [64] Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwerzmann M, Meier B, Seiler C. "Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up." *Heart* 2011; 97(23):1932-7.
- [65] Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. "Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers." *J Appl Physiol* (1985) 1998; 84(5):1622-6.
- [66] Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, Homma S. "Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS)." *Circulation* 2008; 118(14):1419-24.
- [67] Wahl A, Praz F, Tai T, Findling O, Walpoth N, Nedeltchev K, Schwerzmann M, Windecker S, Mattle HP, Meier B. "Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism." *Heart* 2010; 96(12):967-73.
- [68] Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. "Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale." *Int J Stroke* 2010; 5(2):92-102.
- [69] Kraywinkel K, Jauss M, Diener HC, Weimar C. "Patent foramen ovale, atrial septum aneurysm, and stroke. An examination of the status of recent evidence." *Nervenarzt* 2005; 76(8):935-42.
- [70] Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, Investigators PiCSP. "Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study." *Circulation* 2002; 105(22):2625-31.
- [71] Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J, Group PFOaASAS. "Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both." *N Engl J Med* 2001; 345(24):1740-6.

- [72] Schechter T, Kirton A, Laughlin S, Pontigon AM, Finkelstein Y, MacGregor D, Chan A, deVeber G, Brandão LR. "Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke." *Blood* 2012; 119(4):949-56.
- [73] Landefeld CS, Beyth RJ. "Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention." *Am J Med* 1993; 95(3):315-28.
- [74] LEWIS FJ, TAUFIC M. "Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case." *Surgery* 1953; 33(1):52-9.
- [75] Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD and others. "Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events." *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II171-5.
- [76] Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer N, Karpuz HM, Castillo V, Guffi M and others. "Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound." *Neurology* 1996; 47(5):1162-6.
- [77] Schneider B, Bauer R. "Is surgical closure of patent foramen ovale the gold standard for treating interatrial shunts? An echocardiographic follow-up study." *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12):1385-91.
- [78] Butera G, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G, Abella R, Giamberti A, Bussadori C, Sheiban I, Saliba Z, Santoro T, Pelissero G and others. "Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence." *EuroIntervention* 2011; 7(3):377-85.
- [79] Pavlovic M, Buellesfeld L, Meier B. "Tools & techniques: PFO/ASD closure." *EuroIntervention* 2011; 7(3):408-10.
- [80] Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, Finley JP, Wakely PE, Fellows KE. "Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects." *Circulation* 1987; 75(3):593-9.
- [81] King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. "Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization." *JAMA* 1976; 235(23):2506-9.
- [82] Mills NL, King TD, Thompson SL. "Umbrella catheter for nonoperative closure of atrial septal defects." *Med Instrum* 1978; 12(1):65-9.

- [83] "ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories. American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization." J Am Coll Cardiol 1991; 18(5):1149-82.
- [84] Das GS, Voss G, Jarvis G, Wyche K, Gunther R, Wilson RF. „Experimental atrial septal defect closure with a new, transcatheter, self-centering device.“ Circulation 1993; 88(4 Pt 1):1754-64.
- [85] Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H. "Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients." J Am Coll Cardiol 2004; 43(2):302-9.
- [86] Beitzke A, Schuchlenz H, Beitzke M, Gamillscheg A, Stein HI, Zartner P. "Interventional occlusion of foramen ovale and atrial septal defects after paradoxical embolism incidents." Z Kardiol 2002; 91(9):693-700.
- [87] Onorato E, Melzi G, Casilli F, Pedon L, Rigatelli G, Carrozza A, Maiolino P, Zanchetta M, Morandi E, Angeli S and others. "Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients." J Interv Cardiol 2003; 16(1):43-50.
- [88] Ende DJ, Chopra PS, Rao PS. "Transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale with the buttoned device for prevention of recurrence of paradoxical embolism." Am J Cardiol 1996; 78(2):233-6.
- [89] Ford MA, Reeder GS, Lennon RJ, et al. "Percutaneous device closure of patent foramen ovale in patients with presumed cryptogenic stroke or transient ischemic attack: the Mayo Clinic experience." JACC Cardiovasc Interv 2009; 2(5):404-11.
- [90] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M and others. "Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale." N Engl J Med 2012; 366(11):991-9.
- [91] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS and others. "Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism." N Engl J Med 2013; 368(12):1083-91.

- [92] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL, Investigators R. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(12):1092-100.
- [93] Gore medical, REDUCE-Studie, vorgestellt 2010, Available from:
<http://www.clinical.goremedical.com/REDUCE/>
- [94] Han YM, Gu X, Titus JL, Rickers C, et al. "New self-expanding patent foramen ovale occlusion device." *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47(3):370-6.
- [95] Thanopoulos BD, Laskari CV, Tsaousis GS, et al. "Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occlusion device: preliminary results." *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(5):1110-6.
- [96] Bild eines Amplatzer PFO Occluders, Available from
http://www.ccdhb.org.nz/news/2008_archive/08_12_24.htm
- [97] Dardas PS, Ninios VN, Mezilis NE, et al. „Percutaneous closure of atrial septal defects: immediate and mid-term results." *Hellenic J Cardiol* 2010; 51(2):104-12.
- [98] Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, et al. "Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model." *Circulation* 1997; 95(8):2162-8.
- [99] Masura J, Gavora P, Formanek A, et al. "Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience." *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42(4):388-93.
- [100] Chan KC, Godman MJ, Walsh K, Wilson N, Redington A, Gibbs JL. „Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience." *Heart* 1999;82(3):300-6.
- [101] Kreutzer J, Ryan CA, Wright JA, et al. „Acute animal studies of the STARFlex system: a new self-centering cardioSEAL septal occluder." *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49(2):225-33.
- [102] Carminati M, Chessa M, Butera G, et al. "Transcatheter closure of atrial septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up." *J Interv Cardiol* 2001; 14(3):319-24.
- [103] Tobis J. "Long-term follow-up of the Starflex device for closure of secundum atrial septal defect." *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73(2):196.

- [104] Zahn EM, Wilson N, Cutright W, et al. "Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system." *Circulation* 2001; 104(6):711-6.
- [105] Smith BG, Wilson N, Richens T, et al. „Midterm follow-up of percutaneous closure of secundum atrial septal defect with Helex Septal Occluder." *J Interv Cardiol* 2008; 21(4):363-8.
- [106] Jones TK, Latson LA, Zahn E, Fleishman CE, Jacobson J, Vincent R, Kanter K, Investigators MPSotHSO. „Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects." *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(22):2215-21.
- [107] Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, Rehders TC, Körber T, Weber F, Schneider H, Auf der Maur C, Nienaber CA. „Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism." *J Interv Cardiol* 2005; 18(3):173-9.
- [108] Bruch L, Parsi A, Grad MO, et al. "Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience." *Circulation* 2002; 105(24):2845-8.
- [109] Heinisch C, Bertog S, Wunderlich N, et al. „Percutaneous closure of the patent foramen ovale using the HELEX® Septal Occluder: acute and long-term results in 405 patients." *EuroIntervention* 2012; 8(6):717-23.
- [110] von Bardeleben RS, Richter C, Otto J, Himmrich L, Schnabel R, Kampmann C, Rupprecht HJ, Marx J, Hommel G, Münzel T and others. „Long term follow up after percutaneous closure of PFO in 357 patients with paradoxical embolism: Difference in occlusion systems and influence of atrial septum aneurysm." *Int J Cardiol* 2009; 134(1):33-41.
- [111] Nagpal SV, Lerakis S, Flueckiger PB, et al. "Long-term outcomes after percutaneous patent foramen ovale closure." *Am J Med Sci* 2013; 346(3):181-6.
- [112] Zhang CJ, Huang YG, Huang XS, et al. "Transcatheter closure of patent foramen ovale in Chinese patients with paradoxical embolism. -Immediate results and long-term follow-up-." *Circ J* 2011; 75(8):1867-71.
- [113] Wahl A, Krumdordf U, Meier B, et al. „Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients." *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3):377-80.

- [114] Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. „Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale.” *Eur Heart J* 2013; 34(43):3362-9.
- [115] Horner S, Niederkorn K, Gattringer T, et al. „Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry.” *J Neurol* 2013; 260(1):260-7.
- [116] UniMedizinMainz. Jahresbericht 2. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mainz. 2008; Available from:
<http://www.unimedizin-mainz.de/2-med/>
- [117] MedUniRostock. Qualitätsbericht Universitätsklinikum Rostock . 2008; Available from:
<http://www.med.uni-rostock.de/index.php?id=273>
- [118] Liebner, M. „Langzeitbeobachtung von Patienten nach interventionellem Verschluss von Vorhofseptumdefekten zur Sekundärprophylaxe von paradoxen Embolien.“ 2010; Available from:
<http://www.diss.fu-berlin.de>
- [119] Verma SK, Tobis JM. „Explantation of patent foramen ovale closure devices: a multicenter survey.” *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(5):579-85.
- [120] Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, Trelle S, Windecker S, Meier B, Jüni P. „Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis.” *Eur Heart J* 2015; 36(2):120-8.
- [121] Nagaraja V, Raval J, Eslick GD, et al. “Is transcatheter closure better than medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale? A meta-analysis of randomised trials.” *Heart Lung Circ* 2013; 22(11):903-9.
- [122] Kwong JS, Lam YY, Yu CM. “Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials.” *Int J Cardiol* 2013; 168(4):4132-8.
- [123] Wöhrle J. “Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke.” *Lancet* 2006; 368(9533):350-2.
- [124] Vogt MO, Kühn A, Hörer J, et al. „Clinical, echocardiographic and histopathologic findings in nine patients with surgically explanted ASD/PFO devices: do we know enough about the healing process in humans?” *Int J Cardiol* 2011; 147(3):398-404.

- [125] Post MC, Van Deyk K, Budts W. "Percutaneous closure of a patent foramen ovale: single-centre experience using different types of devices and mid-term outcome." *Acta Cardiol* 2005; 60(5):515-9.
- [126] Narayan V, Puri P, Mehra AO. „Late presentation of CardioSEAL PFO closure device fracture and thrombus formation three years after device implantation." *J Invasive Cardiol* 2008; 20(8):E247-9.
- [127] Taafe M, Fischer E, Baranowski A, et al. „Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helex occluder)." *Am J Cardiol* 2008; 101(9):1353-8.
- [128] Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. „Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 2004; 62(7):1042-50.
- [129] Rigatelli G, Dell'avvocata F, Cardaioli P, et al. „Long-term results of the amplatzer cribriform occluder for patent foramen ovale with associated atrial septal aneurysm: impact on occlusion rate and left atrial functional remodelling." *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2(1):68-74.
- [130] Hakeem A, Marmagkiolis K, Hacıoglu Y, Uretsky BF, Gundogdu B, Leeser M. et al. „Safety and efficacy of device closure for patent foramen ovale for secondary prevention of neurological events: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Cardiovasc Revasc Med* 2013; 14(6):349-55.
- [131] Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B. „Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events." *Circulation* 2000; 101(8):893-8.
- [132] Wahl A, Meier B, Haxel B, Nedeltchev K, Arnold M, Eicher E, Sturzenegger M, Seiler C, Mattle HP, Windecker S. „Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism." *Neurology* 2001; 57(7):1330-2.
- [133] Butera G, Sarabia JF, Saracino A, et al. „Residual shunting after percutaneous PFO closure: How to manage and how to close." *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82(6):950-8.
- [134] Kefer J, Sluysmans T, Hermans C, et al. "Percutaneous transcatheter closure of interatrial septal defect in adults: procedural outcome and long-term results." *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79(2):322-30.

- [135] Inglessis I, Elmariah S, Rengifo-Moreno PA, et al. „Long-term experience and outcomes with transcatheter closure of patent foramen ovale.” *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(11):1176-83.
- [136] Pickett CA, Villines TC, Ferguson MA, Hulten EA. „Percutaneous closure versus medical therapy alone for cryptogenic stroke patients with a patent foramen ovale: meta-analysis of randomized controlled trials.” *Tex Heart Inst J* 2014; 41(4):357-67.
- [137] Meier B. „Patent foramen ovale and closure technique with the amplatzer occluder.” *Scientifica (Cairo)* 2014; 2014:129196.
- [138] Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. “PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis.” *Int J Cardiol* 2013; 169(2):101-5.
- [139] Baglini R, Baldari D, Amaducci A, et al. “The new patent foramen ovale occluder FIGULLA in complex septal anatomy: a case series.” *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7(1):21-6.
- [140] Dardas PS, Ninios V, Mezilis N, et al. „Cryptogenic stroke after percutaneous closure of an atrial septal defect.” *Hellenic J Cardiol* 2012; 53(2):155-9.
- [141] Billinger M, Schwerzmann M, Rutishauser W, Wahl A, Windecker S, Meier B, Seiler C. „Patent foramen ovale screening by ear oximetry in divers.” *Am J Cardiol* 2013; 111(2):286-90.
- [142] Hara H, Jones TK, Ladich ER, et al. „Patent foramen ovale closure by radiofrequency thermal coaptation: first experience in the porcine model and healing mechanisms over time.” *Circulation* 2007; 116(6):648-53.
- [143] Sievert H, Fischer E, Heinisch C, et al. “Transcatheter closure of patent foramen ovale without an implant: initial clinical experience.” *Circulation* 2007; 116(15):1701-6.
- [144] Walpoth NB, Habermacher K, Moarof I, Watson S, Wahl A, Windecker S, Schönenberger C, Meier B. “Device-less patent foramen ovale closure by radiofrequency thermal energy.” *Swiss Med Wkly* 2008;138(7-8):108-13.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thrombuspassage über das PFO _____	15
Abbildung 2: Thrombus ragt in den linken Vorhof _____	15
Abbildung 3: Thrombus hängt im PFO zwischen rechtem und linkem Vorhof (RA und LA) _____	15
Abbildung 4: Amplatzer PFO Occluder in Durchleuchtung _____	27
Abbildung 5: Amplatzer PFO Occluder als Modell-Darstellung _____	27
Abbildung 6: Amplatzer ASD Occluder _____	28
Abbildung 7: Cardio Seal STARFlex entfaltet _____	29
Abbildung 8: Cardio Seal STARFlex zur Hälfte geöffnet _____	29
Abbildung 9: Helex Occluder und Implantationsset _____	30
Abbildung 10: Verschluss auslösendes Ereignis _____	40
Abbildung 11: Zeitintervall von paradoxer Embolie bis zur Device-Implantation _____	41
Abbildung 12: Verteilung der Interventionen nach Jahr und Geschlecht ____	42
Abbildung 13: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von Aufnahme bis Entlassung (in Übernachtungen gerechnet) _____	45
Abbildung 14: Verschlussraten und Shuntnachweis im Verlauf _____	47

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung retrospektiver Studien zum PFO-Verschluss _____	24
Tabelle 2: Patientencharakteristika _____	37
Tabelle 3: Altersverteilung zum Verschlusszeitpunkt _____	37
Tabelle 4: Verteilung der Risikofaktoren auf die Altersklassen _____	38
Tabelle 5: Verteilung der verwendeten Verschlussysteme _____	43
Tabelle 6: Peri- und postinterventionelle Komplikationen _____	44
Tabelle 7: Follow-up-Ergebnisse nach Implantation 2001-2009 _____	49

8.3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit hat einen über mehrere Jahre andauernden Entstehungsweg hinter sich. Maßgeblich an der Entwicklung dieses Projekts ist mein Doktorvater Herr Professor Dr. Tushar Chatterjee beteiligt, der mir nicht nur das interessante und aktuelle Thema überlassen, sondern auch in den verschiedenen Phasen mit fachlichem Rat unterstützend und motivierend zur Seite gestanden hat. Dafür danke ich ihm sehr.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den Gutachtern dieser Dissertation, die mit ihrer Beurteilung und fachlichen Einschätzung eine entscheidende Rolle im Abschluss des Promotionsverfahrens darstellen.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter des Herzkatheterlabors und des Patientenarchivs der Universitätsklinik Rostock, die mir durch großes Entgegenkommen einen Zugang zu den erforderlichen Daten ermöglicht haben.

Ein großes Dankeschön geht zu guter Letzt an meine Eltern, die mir durch ihre fortwährende Unterstützung und Anteilnahme all dies ermöglicht haben. In ihrer Vorbildfunktion tragen sie immer wieder maßgeblich zu meinem Tun und Engagement bei.